Aus der Inneren Abteilung der Schloßparkklinik
1 Berlin 19, Heubnerweg 2
Ehemals Chefarzt: Professor Dr. Karl-Otto Vorlaender

DIE SOGENANNTEN KOLLAGENKRANKHEITEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Henning Böhlke

Berlin 1976

Aus der Inneren Abteilung der Schloßparkklinik
1 Berlin 19, Heubnerweg 2
Ehemals Chefarzt: Professor Dr. Karl-Otto Vorlaender

DIE SOGENANNTEN KOLLAGENKRANKHEITEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Henning Böhlke

Berlin 1976

Referent: Prof. Dr. Karl-Otto Vorlaender

Korreferent: Prof. Dr. Hermann Michel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 7. April 1976

UNIV. LEIDEN BIBL.

INHALTSÜBERSICHT

Thema: DIE SOGENANNTEN KOLLAGENKRANKHEITEN

Ein kritischer Beitrag zu ihrer Differenzierung nach Ätiologie, Pathogenese und Klinik mit den Konsequenzen einer gezielten Therapie

Kasuistische Beiträge zur Abgrenzung kollagenoseähnlicher Krankheitsbilder von den eigentlichen Kollagenosen (syn. Kollagenkrankheiten)

	Seite
Zur Einführung	
1) Klinik der Kollagenkrankheiten im engeren Sinne: Lupus erythematodes visceralis (LED) Panarteriitis nodosa Progressive Sklerodermie Dermatomyositis Seltene Kollagenkrankheiten (Morbus Still, Felty- und Reiter-Syndrom)	6
2) Begriff der "diseases of the collagen system" im Sinne von PAUL KLEMPERER	30
3) Kasuistische Beiträge zur Abgrenzung kollagenoseähnlicher Krankheitsbilder von den eigentlichen Kollagenosen	34
4) Zur Frage der Übergangs- und Mischformen bei den Kollagenosen und den kollagenoseähnlichen Krankheiten	109
5) Grundsätzliche Unterschiede in der Ätiopathogenese der Kollagenkrankheiten	113
6) Unterschiedliche Beeinflußbarkeit der Kollagenkrankheiten durch die Therapie	138
7) Kritische Schlußfolgerungen	141
8) Zusammenfassung	145
9) Literaturverzeichnis	148

Zur Einführung

Diese folgende Arbeit wird sich mit den Kollagenkrankheiten befassen. Sie muß auf den Autor eingehen, der den Begriff der "diseases of the collagen system" 1942 und 1947 (32, 33) geprägt hat: Es war das Verdienst von PAUL KLEMPERER, der dieses geniale Konzept entwickelt hat. Dieser umstrittene Begriff wurde von KLEMPERER für eine Reihe von Erkrankungen des Bindegewebes geprägt, die durch Reaktionsähnlichkeiten des Organismus ausgezeichnet sind und manche klinische Gemeinsamkeiten erkennen lassen. Es handelt sich um die Erkrankungen Lupus erythematodes visceralis, Panarteriitis nodosa, progressive Sklerodermie und Dermatomyositis. Dennoch sind die durch den Begriff der sog. Kollagenkrankheiten zusammengefaßten Krankheitsbilder nach ihrer Pathogenese und auch im klinischen Verhalten und in der Therapie voneinander verschieden.

Selbst die Kollagenveränderungen können nicht als gemeinsame Grundlage der verschiedenen Kollagenkrankheiten gewertet werden. Es ist mit Hilfe immunelektrophoretischer Untersuchungsverfahren gelungen, im menschlichen Serum ein lösliches kollagenähnliches Protein nachzuweisen, das möglicherweise dem Kollagen des Gewebes entspricht (1). Aus den Beziehungen zwischen dem löslichen kollagenähnlichen Protein im Serum und dem Gewebskollagen konnten Methoden entwickelt werden, den Plasmaspiegel des kollagenähnlichen Proteins unter verschiedenen Bedingungen zu messen und Rückschlüsse auf die Kollagenabbaurate im Gewebe zu ziehen. Danach ist der Kollagenabbau sicher gesteigert bei der aktiven, chronischen, seropositiven Polyarthritis (2), auch bei den aktiven Stadien des Morbus Bechterew und beim Sjögren-Syndrom. Die Kollagenabbaurate ist jedoch am größten bei der Hyperthyreose, die überhaupt nichts mit dem Formenkreis der sog. Kollagenkrankheiten zu tun hat, während bei der zu diesem Formenkreis gehörenden Sklerodermie kein gesteigerter Kollagenabbau zur Regel gehört. Schon an diesen eindrucksvollen, wenn auch umstrittenen Ergebnissen wird deutlich, wie problematisch es ist, von Kollagenkrankheiten zu sprechen.

Auch KLEMPERER weist schon 1947 (33) auf die Unterschiede der Kollagenkrankheiten und die Notwendigkeit ihrer Differen-

zierung hin. Er betont, mit dem Ausdruck "diseases of the collagen system" solle nur hervorgehoben werden, daß die Veränderungen des extrazellulären Teiles des Bindegewebes hervorstechend und generalisiert bei einer Reihe von Krankheiten auftreten. Er habe nur deshalb die Aufmerksamkeit auf das kollagene Gewebe lenken wollen, weil es gemeinsamer anatomischer Ort dieser Erkrankungen sei, deren Verschiedenartigkeit sowohl in Bezug auf die klinische Symptomatik als auch hinsichtlich des pathologisch-anatomischen Bildes aber unbestritten bleibe. An anderer Stelle hebt er hervor, daß eine scheinbare Ähnlichkeit im histologischen Bild in Form der fibrinoiden Degeneration keine Identität der Gewebsläsion und sicher keine Übereinstimmung hinsichtlich des Krankheitsprozesses und der Pathogenese impliziert. Dieser Auffassung wird heute verallgemeinert beigepflichtet.

Es ist das Anliegen der hier vorgelegten Arbeit, aus klinischen Beispielen und ihrer Analyse mit Hilfe immunologischer Parameter einen Beitrag zu liefern zum Grundproblem möglicher oder notwendiger Unterscheidungen zwischen verschiedenen Kollagenkrankheiten und Krankheitsbildern ganz anderer Ätiologie, deren Symptomatik dennoch für den Kliniker überraschend viele Analogien enthalten kann. Klinische Beispiele sollen dazu beitragen, diesen Fragenkomplex deutlich zu machen und mit klaren Begründungen zu beantworten.

1) Klinik der Kollagenkrankheiten im engeren Sinne

Das folgende Kapitel wird versuchen, die Verschiedenartigkeit der Kollagenkrankheiten in Bezug auf ihre klinische Symptomatik anhand tabellarischer Übersichten und schwerpunktsmäßiger Zusammenfassungen in vergleichender Form hervorzuheben. Die Prozentsätze der Organmanifestationshäufigkeiten sind einschlägiger Fachliteratur entnommen (3, 6, 8, 11, 12, 13, 16).

A) Lupus erythematodes visceralis

Bei dem viszeralen Lupus erythematodes, auch Lupus erythematodes disseminatus (LED) genannt, handelt es sich um eine nichtinfektiöse Erkrankung der Haut und des Gefäßbindegewebes.

Die Hautveränderungen des LED finden sich bevorzugt im Bereich des Gesichts als Schmetterlingsexanthem (75 %). Prädilektiert sind alle die dem Licht ausgesetzten Hautbereiche (Photosensibilität). Außerdem kommt es häufig zu einer salizylrefraktären Polyarthritis ohne Ankylosen (60 %) und zu einer interstitiellen Myositis (50 %).

Wie der Krankheitsbegriff schon andeutet, ist für den LED eine Fülle von viszeralen Manifestationen typisch: Lymphknotenschwellungen (60 %), eine Splenomegalie (20 %), eine fibrinöse, seltener exsudative Entzündung der Pleura (45 %) und des Perikards (30 %), die Beteiligung des Herzens im Sinne einer LIBMAN-SACKS-Endokarditis (30-60 %) bzw. einer Myokarditis, gastrointestinale Symptome und eine Beteiligung des Nervensystems (30 %) in Verbindung mit dem für den LED nahezu obligaten Nierenbefall (80 %) sind für den Erythematodes charakteristisch.

Unter der Vielzahl immunologischer Phänomene kommt dem Nachweis von antinukleären Faktoren, insbesondere von für den LED hochspezifischen Antikörpern gegen native Doppelstrang-DNS und dem LE-Zellphänomen eine besondere Bedeutung zu. Bei der Entstehung der Leukozytopenie (80 %), der Thrombozytopenie (40 %) und der hämolytischen Anämie (5 %) sind zytoplasmatische Antikörper gegen diese Blutzellen beteiligt.

Der viszerale Lupus erythematodes verläuft in der Regel chronisch mit Schüben und Remissionen. Seine Prognose wird im Wesentlichen durch den Grad der Nieren- u. ZNS-Beteil. bestimmt.

Lupus erythematodes-Syndrom

Bestimmte Medikamente (Hydantoine, Procainamid, Isoniazid, Reserpin, Hydralazin, Trimethadon u. a.) können das LE-Zellphänomen und antinukleäre Faktoren induzieren. Gelegentlich kommt es zur Manifestation klinischer Erscheinungen nach Art des Lupus erythematodes (39 - 45), die in Ausnahmefällen zum Vollbild eines Erythematodes mit typischen Hautexanthemen, Lymphknotenschwellungen, Arthritiden, Pleuraergüssen, Blutbildveränderungen, ja sogar zur Peri- und Myokarditis und Lupusnephropathie geführt haben soll (43, 44). Dieses LE-Syndrom ist aber immer nach Absetzen des auslösenden Medikamentes reversibel (39, 41, 42, 44). Die entscheidenden Unterschiede zum viszeralen Lupus erythematodes liegen also in der andersartigen Pathogenese, der Reversibilität und in dem in der Regel oligosymptomatischen Verlauf (39, 41 - 44). Immundiagnostisch gelingt die Abgrenzung zum LED eindeutig durch den Nachweis von Antikörpern gegen native DNS, die für den LED hochspezifisch bleiben.

In neuesten Veröffentlichungen wird ein Pseudo-LE-Syndrom nach Verabreichung von Venopyronum beschrieben, das keine Nierenbeteiligung und keine antinukleären Faktoren aufweist. Typisch sind dagegen antimitochondrale Antikörper in hohen Titerstufen.

Sjögren-Syndrom

Dieses Syndrom ist durch die Kombination der Entzündung epithelialer Drüsen wie Tränen- und Parotisdrüsen mit einer chronisch rheumatoiden Polyarthritis gekennzeichnet. Diese Drüsenveränderungen führen an den Augen durch Versiegen der Tränensekretion zur Ceratoconjunctivitis sicca, im Bereich der oberen Atemwege zur atrophischen Rhinitis und Laryngitis, bzw. durch Verminderung der Speichelsekretion zur Pharyngitis und trockener Ösophagitis. Zusätzlich finden sich gelegentlich Symptome wie Purpura, Raynaud-Syndrom und Zeichen einer Vaskulitis. Im Blutbild imponieren eine obligate Leukopenie, Anämie und eine stark beschleunigte Senkungsreaktion. Da oft der Nachweis des LE-Zellphänomens und antinukleärer Faktoren gelingt, neigen einige Autoren dazu,im Sjögren-Syndrom eine Sonderform des LED zu sehen.

B) Panarteriitis nodosa

Die für die Panarteriitis nodosa (P. nodosa) typische Symptomentrias besteht aus kolikartigen Leibschmerzen durch eine Mitbeteiligung intestinaler Gefäße (70 %), einer Polyneuritis (60 %) und einer Hypertonie als Folge einer Nierenbeteiligung (80-90 %), die oft schnell zum Nierenversagen führt und die Prognose infaust werden läßt. Weiterhin gehören knötchenartige Effloreszenzen der Haut (30 %), eine interstitielle Myositis (60 %), flüchtige, aber rezidivierende Arthralgien (45 %), die entzündliche Beteiligung der Koronargefäße (50-80 %) und eine fast obligate Leukozytose (80 %) zum klinischen Bild der P. nodosa.

Im Vergleich zum viszeralen Lupus erythematodes lassen sich bei der Panarteriitis nodosa nur eine geringe Anzahl immunologischer Phänomene nachweisen. Zu ihnen gehören zytoplasmatische Gefäßantikörper (60 %) und in Einzelfällen eine Australia-Antigenämie mit korrespondierenden Antikörpern. Wie beim Erythematodes kommt es auch hier zu einer Komplementdepression im frischen Schub als Ausdruck einer Immunkomplexbildung. Jedoch gelingt bei der P. nodosa nie der Nachweis von antinukleären Faktoren und eines positiven LE-Zellphänomens.

Die Tabellen A-H vergleichen in übersichtlicher Form den Lupus erythematodes visceralis mit der Panarteriitis nodosa hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatik und Immundiagnostik und arbeiten die unterschiedlichen Organmanifestationen heraus.

Die perakut verlaufende Hypersensitivitätsangiitis mit Vorherrschen abdomineller Symptome und polyneuritischer Erscheinungen und mit einer frühzeitigen Nieren- und Herzbeteiligung wird pathogenetisch vielfach auf eine allergische Reaktion gegenüber Fremdantigenen, insbesondere Medikamenten, zurückgeführt und als eine Sonderform der Panarteriitis nodosa aufgefaßt (3). Auch die Wegener-Granulomatose mit bevorzugter Lokalisation im Bereich der oberen Luftwege und der Lunge und die Arteriitis temporalis mit der Ausdehnung auf zerebrale Gefäßgebiete besitzen Sonderstellungen innerhalb der P. nodosa-Gruppe, die jedoch keineswegs unumstritten sind (3, 22-24).

(16)

C) Progressive Sklerodermie

Die progressive Sklerodermie beginnt in der Peripherie und schreitet dann zentripetal fort: Zunächst tritt eine Akrosklerose auf, dann kommt es zu fibrösen Verdickungen mit oft bizarren Stellungsanomalien der Finger und Hände (Sklerodaktylie) und schließlich zu sklerosierenden Veränderungen und Atrophien im Bereich der Oberarm-, Brust- und Rückenhaut. Nahezu obligat ist außerdem eine gleichsinnige sklerosierende Miterkrankung der Schleimhaut von Ösophagus, Magen und Darm (80 %), die zu Dysphagie und röntgenologisch nachweisbaren Passagestörungen führen kann. Weitere viszerale Manifestationen sind selten, lediglich eine Herzbeteiligung mit interstitiellen Infiltraten im Myokard (30 %), eine interstitielle Lungenfibrose und der prognostisch folgenschwere Nierenbefall (10 %) müssen Erwähnung finden. Durch die Progressionstendenz ergibt sich eine mittlere Verlaufsdauer von nur 7 Jahren. Bei Nierenbefall kommt es oft innerhalb von 4-10 Wochen zum Nierenversagen. - Bis auf häufig vorkommende Kollagenantikörper weist die Sklerodermie keinerlei Immunphänomene auf.

D) Dermatomyositis

Die Dermatomyositis ist im Gegensatz zur progressiven Sklerodermie durch die zentrifugale Ausbreitung der Hautveränderungen charakterisiert, bei denen es sich um ein violetten Erythem mit eingesunkenen, weißlichen Flecken handelt („weißfleckige Lilakrankheit") (100 %). Diese Hautalterationen und die ausgedehnte Polymyositis (80 %) haben zu der Krankheitsbezeichnung der Dermatomyositis geführt. Viszerale Manifestationen kommen mit Ausnahme der relativ seltenen, herdförmigen, interstitiellen Myokarditis (30 %) und der Darmbeteiligung (10 %) fast nie vor. Auffällig ist aber die Häufung von Malignomen. Bei Patienten mit Dermatomyositis ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens maligner Tumoren fünfmal höher als bei anderen Krankheitskollektiven. Die mit einer mittleren Verlaufsdauer von 1,5 Jahren äußerst schlechte Prognose der Dermatomyositis wird durch diese häufige Koexistenz hervorgerufen. Pathogenetisch könnten nachgewiesene Kreuzreaktionen zwischen Tumorantigenen und Muskelantigenen eine Rolle spielen. Sonst sind keine Immunphänomene von Bedeutung.

Ein Vergleich der Tabellen A - H mit den Aufstellungen I - N (S. 15 - 27) zeigt,welche großen Differenzen die klinische Symptomatik der Kollagenkrankheiten aufweist. Im Unterschied zum Lupus erythematodes viszeralis und zur Panarteriitis nodosa treten die viszeralen Manifestationen und die Immunphänomene bei der progressiven Sklerodermie und auch bei der Dermatomyositis sehr in den Hintergrund.

KLASSIFIKATIONSKRITERIEN FÜR DEN LUPUS ERYTHEMATODES VISCERALIS

Die eigene Kasuistik umfaßt einige klinische Beispiele mit atypischem Lupus erythematodes disseminatus (LED) und versucht, diese von anderen Beispielen mit Lupus erythematodes - Syndrom und chronisch entzündlichen Prozessen lupoider Prägung abzugrenzen. - Dazu ist es wichtig, aus der Vielfalt möglicher LED-Manifestationen diejenigen herauszufinden, die sich aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität für eine sichere Diagnostizierung des LED und für die Abgrenzung verwandter Erkrankungen eignen.

Diese Ziele verfolgt eine Studie der American Rheumatism Association (ARA) (8), auf die in der Literatur oft Bezug genommen wird (9, 17) und die sich bewährt hat (9). Sie soll hier ausführlich angeführt werden, damit später bei der epikritischen Diskussion der einzelnen klinischen Beispiele im Rahmen der Kasuistik auf sie verwiesen werden kann.

Eine Kommission der Amerikanischen Rheumatologischen Gesellschaft (Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association) bemühte sich in einer 696 Patienten umfassenden Untersuchung um eine rationale Reduktion der großen Anzahl der möglichen LED-Manifestationen durch objektive Methoden auf wenige typische Kriterien zur Diagnostizierung des LED. Von diesen 696 Patienten litten 245 an gesichertem viszeralen Lupus erythematodes, 234 an PCP und 217 an nicht-rheumatischen Erkrankungen. Durch Gruppenanalyse wurden die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für 74 verschiedene Einzelsymptome des LED allein und in Kombination untereinander ermittelt. Schließlich gelang die Reduktion auf 14 Kriterien für die Klassifikation des LED dadurch, daß alle jene Einzelfaktoren aussortiert wurden, die eine Sensitivität unter 60 %

und eine Durchschnittsspezifität unter 97 % aufwiesen. Die Sensitivität wird angegeben in Prozent; geprüft wird die Häufigkeit des Auftretens von Einzelsymptomen (Einzelfaktoren) unter den LED-Patienten (245 LED-Kranke entsprechen 100 %). Die Durchschnittsspezifität ergibt sich, indem von 100 % der Prozentsatz des Auftretens dieser Einzelsymptome bei der PCP und bei nicht-rheumatischen Erkrankungen subtrahiert wird.

Bei den vorgeschlagenen Kriterien handelt es sich um 14 Manifestationen, die 21 Einzelsymptome umfassen. Zur Klassifikation von Patienten bei klinischen Untersuchungen, Bevölkerungsumfragen und anderen ähnlichen Studien sollte nach Empfehlung der American Rheumatism Association (ARA) bei einer Person dann die Diagnose des LED gestellt werden, wenn 4 oder mehr der 14 Manifestationen auftreten, gleichgültig ob das hintereinander oder simultan während eines Beobachtungszeitraums der Fall ist.

Bei Einhalten dieser ARA-Auswahlkriterien für die LED-Diagnostizierung gewinnt man eine Sensitivität von ungefähr 90 %, eine Spezifität gegenüber der chron.rheumatoiden Polyarthritis von 99 % und eine Spezifität gegenüber nicht-rheumatischen Erkrankungen von 98 %. Diese Kriterien wurden mit dem Ziel ausgearbeitet, daß sie eine hohe Spezifität gegenüber der PCP und einem Gemisch von nicht-rheumatischen Erkrankungen haben. Es bleibt allerdings noch nachzuweisen, daß sie sich genauso gut für die Abgrenzung der anderen Kollagenkrankheiten von dem LED eignen. MASI und seine Mitarbeiter konnten allerdings durch ihre Untersuchung von 500 Sklerodermie-Kranken schon belegen, daß nur 10 Patienten (2 %) die ARA-Kriterien zur LED-Klassifikation erfüllen und sich somit eine Spezifität gegenüber der progressiven Sklerodermie von 98 % ergibt(8).

Auch die Forschergruppe um TRIMBLE (9) greift die ARA-Kriterien auf und überprüft die in der ARA-Studie angegebenen Prozentsätze der Spezifität gegenüber der PCP bzw. der Sensitivität. Sie bestätigt die Richtigkeit dieser Angaben, kommt aber zu dem Schluß, daß sich die Sensitivität ohne Verlust der Spezifität auf 92% steigern läßt, indem hohe Titer von antinukleären Antikörpern als alternatives Kriterium für das Auftreten von LE-Zellen in die ARA-Klassifikation eingesetzt wird.

Die von der Amerikanischen Rheumatologischen Gesellschaft empfohlenen Klassifikationskriterien für den Lupus erythematodes visceralis sind folgende:

1) Faziales Erythem (Schmetterlingserythem)
Diffuses Erythem, flach oder erhaben, über den Backenknochenvorsprüngen und/oder auf dem Nasenrücken, eventuell unilateral.

2) Discoider Lupus
Erythematöse, erhabene Flecken mit haftenden, keratotischen Schuppen und follikulärer Verstopfung; eine atrophische Vernarbung tritt in älteren Läsionen auf. Der discoide Lupus kann überall am Körper auftreten.

3) Raynaud'sches Phänomen
erfordert eine Zwei-Phasen-Farbreaktion, ermittelt durch Anamnese oder durch ärztliche Beobachtung.

4) Alopezie
Schneller Verlust eines großen Anteils des Kopfhaars; ermittelt durch Anamnese oder ärztliche Beobachtung.

5) Photosensibilität
Ungewöhnliche Reaktion der Haut, die dem Sonnenlicht ausgesetzt ist; festgestellt durch Anamnese oder ärztliche Beobachtung.

6) Orale oder nasopharyngeale Ulzerationen

7) Arthritis ohne Deformität
Ein oder mehrere periphere Gelenke zeigen irgendeins der folgenden Symptome bei fehlender Deformität:
a) Bewegungsschmerz b) Schwächlichkeit, Empfindlichkeit
c) Erguß oder periartikuläre, leichte Gewebsschwellung
Als periphere Gelenke werden in diesem Zusammenhang bezeichnet: Fuß-, Sprung-, Knie-, Hüft-, Schulter-, Ellenbogen-, Hand-, Metacarpophalangeal-Gelenke, proximales Interphalangealgelenk, terminales Interphalangealgelenk und Temporomandibulargelenk.

8) Lupus erythematodes-Zellen (LE-Zellen)
Zwei oder mehr klassische LE-Zellen bei einer Gelegenheit nachgewiesen oder eine LE-Zelle, die bei zwei oder mehr Gelegenheiten gefunden wurden; es soll eine akzeptierte, veröffentlichte Methode zum Nachweis des LE-Zellphänomens angewandt werden.

9) Chronisch falsch-positive Wassermann-Reaktion
Nachgewiesen mindestens während 6 Monaten und bestätigt durch TPI- oder Reiter-Test.

10) Profuse Proteinurie
mehr als 3,5 g pro Tag.

11) Zellzylinder im Urin
Zylinder aus roten Zellen (Erythrozyten) oder Hämoglobin; granulär, tubulär oder gemischt auftretend.

12) a) Pleuritis
Anamnestisch: Pleuraschmerz, auskultatorisch: Reibegeräusch, röntgenologisch: Nachweis einer Pleuraverdickung und eines Pleuraergusses.
b) Perikarditis
belegt durch EKG oder auskultatorisches Reibegeräusch.
Entweder eine oder beide Manifestationen sollten vorhanden sein.

13) a) Psychose
b) Krämpfe
Festgestellt durch Anamnese oder ärztliche Beobachtung bei Ausschluß einer Urämie und entsprechenden Medikamentennebenwirkungen.
a) und/ oder b) sollten gegeben sein.

14) a) Hämolytische Anämie
b) Leukozytopenie unter 4000 Leukozyten pro cmm bei zwei oder mehr Gelegenheiten nachgewiesen.
c) Thrombozytopenie: weniger als 100 000 Thrombozyten pro cmm. - Eine oder mehrere dieser hämatologischen Beteiligungen sollten gegeben sein.

Nach den schwerpunktsmäßigen Zusammenfassungen der Kollagenkrankheiten und den LED-Klassifikationskriterien sollen nun in tabellarischer Form die Unterschiede zwischen den Kollagenkrankheiten herausgearbeitet werden. Die folgenden Tabellen werden ihre Eigenständigkeit schon allein vom klinischen Aspekt her veranschaulichen.

Auf diesem Hintergrund wird das nächste Kapitel dann auf PAUL KLEMPERER eingehen und klären, was er mit seinem Konzept der "diseases of the collagen system" für Vorstellungen und Ziele verbindet.

Tab. A **K l i n i k d e r K o l l a g e n k r a n k h e i t e n**

LUPUS ERYTHEMATODES VISCERALIS	PANARTERIITIS NODOSA
HAUT 75 % Hautveränderungen des Gesichts, der Ohrmuscheln, des behaarten Kopfes (Alopezie), der Hände, seltener des Halses, des Nackens und der oberen Brust- und Rückenpartie; prädilektiert sind also die dem Licht ausgesetzten Hautbereiche (Photosensibilität). Hautalterationen in Form von Erythemen (im Gesicht in typischer Schmetterlingsform über beide Wangen) und später von Hyperorthokeratosen und Atrophien sind charakteristisch. Es gibt allerdings auch einen Erythematodes ohne Hautbeteiligung (Lupus sine lupo) und einen reinen Lupus integumentalis (ausschließliche Hautbeteiligung); beide Sonderformen und der klassische LED repräsentieren jedoch die gleiche Krankheit (3, 11). Neben den beschriebenen Hautalterationen gehören oft auch das RAYNAUD'sche Phänomen (8) und orale bzw. nasopharyngeale Ulzerationen (8) zu LED-Symptomen.	30 % Knötchenförmige Veränderungen an der Rücken- und Brusthaut, weniger häufig im Bereich der Bauchhaut und der Extremitäten; eine Probeexzision ist sinnvoll. - Seltene, multiple Hautblutungen sind auf eine vaskuläre Permeabilitätsstörung zurückzuführen.

Tab. B Klinik der Kollagenkrankheiten

	LUPUS ERYTHEMATODES VISCERALIS		PANARTERIITIS NODOSA
GELENKE 60 %	Nicht selten als Frühsymptom, entweder Erscheinungen nach Art der akuten Polyarthritis mit sprunghaft wechselndem Gelenkbefall oder Veränderungen nach Art der rheumatoiden Arthritis, letztere häufiger, jedoch kommt es selten zur Entwicklung von Ankylolen (3, 8). Bei salizylrefraktärem Verhalten und bei schlechtem Ansprechen auf ACTH und Kortison besonders bei Frauen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr an LED denken.	45 %	Flüchtige, aber rezidivierende Arthralgien ohne wesentliche anatomische und röntgenologische Veränderungen.
MUSKULATUR 50 %	Interstitielle Myositis, die schmerzhafte Bewegungseinschränkungen hervorruft. (15)	60 %	Gefäßveränderungen im Bereich der Muskulatur, die nicht selten Frühsymptom sind, führen zu ziehenden Muskel- und Gliederschmerzen; begleitende interstitielle Myositis; eine Muskelbiopsie ist indiziert.
PERIPHERES NERVENSYSTEM	Selten eine Polyneuritis der Peripherie.	60 %	Polyneuritis meist der unteren Extremitäten, die häufig symmetrisch auftritt. Symptomatik: Schmerzen, Parästhesien, Sensibilitätsstörungen, Areflexie. Es folgen später Atrophien u. Paresen (6).

Tab. C **Klinik der Kollagenkrankheiten**

LUPUS ERYTHEMATODES VISCERALIS	PANARTERIITIS NODOSA
ZNS 30 % Organisches Psychosyndrom, delirante Psychosen, Epilepsie, zerebrale Anfälle mit und ohne Herdzeichen (6). Die ZNS-Beteiligung ist neben dem Nierenbefall beim LED die prognostisch folgenschwerste Organmanifestation (13).	20 % Zerebrale epileptiforme Anfälle, flüchtige Herdsymptome, apoplektiforme Insulte, enzephalomalazische Herdbildungen, organisches Psychosyndrom (Störungen der amnestischen Fähigkeiten, der Assoziation u. des Denkens; ferner Affektinkontinenz u. Halluzinationen)(6).
AUGEN 25 % Konjunktivitis, Iridozyklitis, Chorioretinitis; als Komplikationen des LED aufzufassen.	20 % Sehstörungen durch eine Arteriitis im Bereich der Choroidea und Retina; Netzhautablösungen und intraokuläre Blutungen. (19)
HERZ 30-60 % Atypische verruköse Endokarditis (LIBMAN-SACKS), die im Gegensatz zur rheumatischen Endokarditis nicht zu Klappenfehlern führt. Die Objektivierung der Herzbeteiligung ist erst durch eine gleichzeitige Myokarditis möglich, auf die Tachykardien, Extrasystolen und andere Rhythmusstörungen hinweisen.	50-80 % Die entzündliche Beteiligung der kleinen und großen Koronararterien und die Linksüberlastung des Herzens aufgrund der nephrogenen Hypertonie bedingen frühzeitig auftretende kardiale Symptome wie pektanginöse Syndrome, Tachykardie, Rhythmusstörungen und EKG-Veränderungen. Eine Endokarditis findet sich niemals.

Tab. D **Klinik der Kollagenkrankheiten**

	LUPUS ERYTHEMATODES VISCERALIS	PANARTERIITIS NODOSA
PERI-KARD	30 % Meist fibrinöse Form der Perikarditis, die zu Schmerzen, auskultatorischem Reibegeräusch und einem tief negativen T in den Brustwandableitungen des Elekrokardiogramms führt. Ergußbildungen sind selten.	
PLEURA	45 % Ein- oder doppelseitig auftretende fibrinöse, seltener exsudative Pleuritis; differentialdiagnostisch ist der Nachweis von LE-Faktoren im Exsudat von großer Bedeutung.	
LUNGE	30 % Begrenzte arteriitische Veränderungen oder kapillare Thrombosen im interstitiellen Lungengewebe führen zu umschriebenen, knötchenartigen Herdbildungen. Pneumonische Infiltrate, Abszeßbildungen sind als Komplikationen einzustufen. (14)	25 % Knötchenartige Verdickungen im Interstitium durch periarterielle Infiltrate (16); entzündliche Lungenkomplikationen.
MILZ	20 % Milzvergrößerung; (vergleiche S. 136) histologisch: „Zwiebelschalenarterien" durch periarterielle Fibrosen; möglicherweise Nachweis von Hämatoxylinkörpern.	10 % Splenomegalie; Milzinfarkte sind mögliche, aber seltene Komplikationen.

Tab. E Klinik der Kollagenkrankheiten

	LUPUS ERYTHEMATODES VISCERALIS	PANARTERIITIS NODOSA
LYMPH-KNOTEN	60 % Lymphknotenschwellungen bevorzugt am Hals und in der Achselregion, selten generalisiert auftretend. Sie gehen mit der Neigung zu Schüben und Remissionen mit den Hautveränderungen konform.	10 % Lymphknotenvergrößerung.
MAGEN-DARM	20 % Entzündliche Schleimhautalterationen bewirken Schmerzen, Durchfälle und eine kolitische Symptomatik. Peritoneale Reizerscheinungen sind selten.	70 % Arteriitische Gefäßveränderungen können zu Ulzerationen, Aneurysmen, Rupturen, Blutungen, Perforationen, Ileus, Mesenterialthrombosen und -infarkten führen (20). Die Kranken klagen über abdominelle Schmerzen, die nicht selten kolikartig sind und von Appetitlosigkeit, Übelkeit und dyspeptischen Erscheinungen begleitet werden.
LEBER	Die sog. lupoide Hepatitis hat nichts mit dem LED zu tun. Die Lebermanifestation beim Erythematodes weist keine Progressionstendenz auf, histologisch imponieren allenfalls eine erhöhte Sternzellaktivität und eine blande Fibrose, niemals lymphoplasmazell. Infiltr.	40 % Plötzliche Oberbauchbeschwerden weisen auf eine Gefäßbeteiligung im Bereich der Leber hin. Manchmal entsteht eine durch perivaskuläre Entzündung bedingte chronisch-interstitielle Hepatitis (21).

Tab. F Klinik der Kollagenkrankheiten

	LUPUS ERYTHEMATODES VISCERALIS	PANARTERIITIS NODOSA
NIEREN	70-80 % Sowohl histologisch als auch elektronenmikroskopisch läßt sich belegen, daß es drei verschiedene Formen von Lupus-Nephritiden gibt: 1) Fokale, proliferative Lupus-Nephritis (LN) 2) Diffuse, proliferative LN 3) Membranöse LN (12). Diesen pathologisch-anatomischen Veränderungen entspricht eine verschiedene klinische Symptomatik, die vom nephrotischen Syndrom bis zum Vollbild der vaskulären Schrumpfniere reichen kann. Die Nierenbeteiligung ist die prognostisch folgenschwerste Organmanifestation des LED, da sie im Endstadium zur Urämie führt. Für den LED charakteristisch ist das histologisch nachweisbare Drahtschlingenphänomen. (Vergl. S. 136)	80-90 % Wie beim LED ist auch hier die Nierenbeteiligung die folgenschwerste viszerale Manifestation. Meist entsteht eine Symptomatik, die auf vaskuläre Schrumpfnierenbildung hindeutet. Entscheidend ist in fast allen Fällen eine langfristig persistierende nephrogene Hypertonie wegen der Rückwirkungen auf die Leistungsfähigkeit des Herzens und wegen der Gefahr starker Blutungen bei Gefäßrupturen; außerdem kommt es zur Niereninsuffizienz und schließlich zur Urämie. Nephrotische Syndrome treten sehr selten auf.
BLUT	70-80 % Leukozytopenie in Verbindung mit einer hypochromen Anämie mäßigen Grades. 40 % Thrombozytopenie oft unter 100 000 Thrombozyten pro mm^3. 5 % Hämolytische Syndrome ; selten Panzytopenie. 20 % Falsch-positive Wassermann-Reaktion.	80 % Leukozytose zwischen 10 000 und 20 000 Leukozyten pro mm^3. Daneben kommen eine relative Eosinophilie und eine Eisenmangelanämie vor. Thrombozytopenische und hämolytische Syndrome fehlen.

Tab. G Klinik der Kollagenkrankheiten

	LUPUS ERYTHEMATODES VISCERALIS	PANARTERIITIS NODOSA
IMMUNOLOGIE	In über 90 % antinukleäre Antikörper im Serum, davon sind für den LED hochspezifisch Antikörper gegen native Doppelstrang-DNS (vergleiche Seite 135).	60 % Zytoplasmatische Gefäßantikörper. In Einzelfällen Australia-Antigenämie mit korrespondierenden Antikörpern.
	80-90 % LE-Zellen (Nukleophagozytose) Zytoplasmatische Antikörper gegen Leuko-, Thrombo- und Erythrozyten. Antikörper gegen Gerinnungsfaktoren und Gammaglobulinfragmente.	LE-Zellen und antinukleäre Faktoren fehlen obligat.
	30-40 % Rheumafaktoren.	20 % Rheumafaktoren.
	Gewebsgebundene Immunphänomene in Niere, Haut und Gefäßen.	
	Komplementverbrauch im frischen Schub.	Komplementverbrauch im frischen Schub.
	Zelluläre Immunreaktion: vermindert (vergleiche Seite 134)	Zelluläre Immunreaktion: perivakuläre Infiltrate.
ALLGEMEINES	Subfebrile Temperaturen, die nur bei foudroyantem Verlauf 39-40°C erreichen. Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen und allgemeine Leistungsminderung.	Remittierendes Fieber oder subfebrile Temperaturen. Gewichtsverluste bis zur Kachexie. Abdominelle und pektanginöse Schmerzen.

Tab. H **Klinik der Kollagenkrankheiten**

	LUPUS ERYTHEMATODES VISCERALIS	PANARTERIITIS NODOSA
GESCHLECHT	5 - 20 Frauen auf 1 Mann (6)	3 - 10 Männer auf 1 Frau (6)
BEVORZUGTES LEBENSALTER	2. bis 3. Lebensjahrzehnt	5. bis 6. Lebensjahrzehnt
VERLAUF u. PROGNOSE	Verlaufsformen: 1) akut, subakut 2-3 Jahre Lebenszeit 2) chronisch mit Remissionen u. Exazerbationen, Lebensdauer bis zu 20 Jahren. Der chronische, ausschließlich integumentale Lupus hat eine bedeutend bessere Prognose, er kann jedoch in die viszerale Form übergehen. Die Prognose ist quoad vitam besonders bei Nieren- und ZNS-Beteiligung infaust. Haupttodesursachen: Bakterielle Komplikationen, Blutungen, zentralnervöse und kardiale Versagungszustände, Urämie.	1) akut, subakut (Hypersensitivitätsangiitis ZEEK) 2) chronisch mit Schüben und Remissionen; Lebenserwartung durch immunsuppressive Therapie über 2 Jahre. Infauste Prognose besonders durch die hohe Rate an schweren Nierenmanifestationen. Haupttodesursachen: Renale, kardiale oder zentralnervöse Versagungszustände oder sekundäre Komplikationen durch Infektion, Perforation oder Blutung.

Tab. I Klinik der Kollagenkrankheiten

	PROGRESSIVE SKLERODERMIE	DERMATOMYOSITIS
HAUT	100 % Zunächst kommt es zu Raynaud-artigen Veränderungen im Bereich der Finger. Infolge von Durchblutungsstörungen werden die Fingerspitzen wachsartig blaß. Es entwickelt sich eine Akrosklerose, an den Fingernägeln treten schmerzhafte Nekrosen auf, die nach Abheilung Narben ergeben; die Fingerhaut wird derb und glatt. - Diese Hautveränderungen schreiten zentripetal fort. Mit weiterer Ausdehnung folgen fibröse Verdickungen und Kontrakturen mit oft bizarren Stellungsanomalien der Finger und Hände; es entsteht das Bild der Sklerodaktylie. Die weiteren Alterationen der Arm-, Brust- und Rückenhaut sind gekennzeichnet durch Ödem, Atrophie und Sklerose. Im Bereich des Gesichts führen diese Hautveränderungen zum typischen maskenhaften Aussehen mit schmalen Lippen, verengter Mundöffnung und spitzer, weißer Nase (3, 25). Die zusätzliche, dystrophische Verkalkung der befallenen Weichteilgebiete führen zum Thibièrge-Weissenbach-Syndrom.	100 % Charakteristisch ist ein violettes Erythem, das von Teleangiektasien durchsetzt wird und zu dem sich typische eingesunkene, weißliche Flecken herausbilden („weißfleckige Lilakrankheit"). Im Gegensatz zur Sklerodermie beginnen diese Hautveränderungen am Stamm und breiten sich zentrifugal aus. Im Bereich der periorbitalen Region treten ödematöse Schwellungen auf.

Tab. K **Klinik der Kollagenkrankheiten**

	PROGRESSIVE SKLERODERMIE	DERMATOMYOSITIS
GELENKE	40-70 % Vorgetäuschte chronische Polyarthritiden durch die Sklerodaktylie.	40-60 % Arthralgien mit gelenknaher Osteoporose.
MUSKULATUR	30 % In Parallele zu den Hautalterationen beginnen auch die Muskelveränderungen peripher, die in einer Myositis bestehen, als deren Folge sich Atrophie und Kalkeinlagerungen entwickeln. Die auftretenden Schmerzen werden oft mit neuritischen Erscheinungen verwechselt.	80 % Zuerst entwickelt sich eine Myositis der proximalen Muskelgruppen. Später betroffene, periphere Muskeln erholen sich schneller als die zentrale Muskulatur. Diese Muskelveränderungen führen zu hochgradiger Schwäche und zu starken Schmerzen, so daß eine Bewegungsunfähigkeit daraus resultieren kann.- Es gibt auch eine Verlaufsform, bei der ausschließlich die quergestreifte Muskulatur betroffen ist, die Haut dagegen weitgehend frei bleibt: Polymyositis.
HERZ	30 % Interstitielle Infiltrate im Myokard, die später verkalken können, prägen das Bild der typischen Sklerodermie. EKG: Rhythmusstörungen. Die Entwicklung einer muskulären Herzinsuffizienz ist möglich. Selten Perikarditis.	30 % Herdförmige, interstitielle Myokarditis, die sich nicht selten zu einer diffusen Myokarditis ausdehnt. Klinik: digitalisrefraktäre Tachykardie, Arrhythmie, EKG-Veränderungen u. muskuläre Dilatation.

Tab. L Klinik der Kollagenkrankheiten

	PROGRESSIVE SKLERODERMIE	DERMATOMYOSITIS
LUNGE	Fibröse, zirrhotisch schrumpfende Veränderungen des interstitiellen Lungengewebes, die manchmal zu atypischen Lungenfibrosen führen. Klinik: Dyspnoe und Erscheinungen nach Art der Emphysembronchitis, pulmonale Hypertension und Cor pulmonale.	
MAGEN-DARM	80 % Sklerosierende Schleimhautveränderungen im Ösophagus-, Magen- und Darmbereich führen zu Dysphagie und Passagestörungen, denn es kommt zur Dilatation und später zur Wandstarre umschriebener Darmabschnitte. Durch Schrumpfungen und Verkürzungen können Hiatushernien entstehen.- Sklerosierende, sehnig-weiße Alterationen des Zungenbändchens werden zum ersten diagnostischen Hinweis für eine Schleimhautbeteiligung. - Selten kommt es zu einer Entzündung der Speicheldrüsen. (28,29)	10 % Der entzündliche Prozeß kann sich auf die glatte Muskulatur des Darmes ausdehnen und führt dann zu Passagestörungen. Bei Schleimhautveränderungen kommt es zu Durchfällen, bei arteriitischen Prozessen zu umschriebenen Ulzerationen, Blutungen oder Mesenterialinfarkten.

Tab. M Klinik der Kollagenkrankheiten

	PROGRESSIVE SKLERODERMIE	DERMATOMYOSITIS
NIEREN	10 % Pathologisch-anatomisch überwiegen Alterationen im Bereich der Arteriolen, die durch fibrinoide Nekrosen und Intimaproliferationen gekennzeichnet sind. Es kann aber auch zu Inimaverdickungen im Bereich der Arteriae arcuatae u. interlobulares u. zu Kapillarveränderungen kommen(216). Die klinische Symptomatik ist sehr unterschiedlich beschrieben worden; sie reicht von der Proteinurie, Hypertonie, Azotämie, Oligurie bis hin zur Urämie.(27) In jedem Fall ist die Nierenbeteiligung eine prognostisch folgenschwere Organmanifestation.	Eine Nierenbeteiligung tritt höchst selten auf. Histologisch findet man allenfalls Veränderungen im Bereich der Arteriolen. Klinisch gibt es Verlaufsformen mit oder ohne Hypertonie bzw. Nephrosesyndrom.
BLUT	Das Blutbild ist uncharakteristisch; es findet sich eine beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit und eine Dysproteinämie vom Typ der chronischen Entzündung.	Geringe Anämie mit Leukozytose, Eosinophilie u. Lymphozytopenie; meist hochgradig beschleunigte Blutsenkung. Erhöhte Muskelenzymwerte (5).
IMMUNOLOGIE	30 % Rheumafaktoren; nur in Einzelfällen ein positives LE-Zellphänomen. Oft lassen sich Antikörper gegen Kollagen nachweisen.	10 % Rheumafaktoren. - Gelegentlich Antikörper gegen polysaccharidreiche Tumorantigene, die mit Muskelantigenen kreuzreagieren (vergleiche Seite 134).

Tab. N Klinik der Kollagenkrankheiten

	PROGRESSIVE SKLERODERMIE	DERMATOMYOSITIS
VERLAUF u. PROGNOSE	Vor allem Frauen zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt sind betroffen. Durch die Progressionstendenz ergibt sich eine mittlere Verlaufsdauer von nur 7 Jahren. Prognostisch besonders ungünstig wirkt sich eine Nieren- bzw. Herzbeteiligung aus. Vom Zeitpunkt des Nierenbefalls an wird die Lebenserwartung in der Regel nur noch mit etwa 4-10 Wochen angegeben.	Vor allem die auffallend häufige Beziehung zu malignen Tumoren (30) führt zu einer infausten Prognose: mittlere Verlaufsdauer von nur 1,5 Jahren. Häufig auftretende Malignome sind Bronchus-, Mamma-, Pankreas-Carzinome und das Chorionepitheliom. Verlaufsformen: a) akute V. geht mit plötzlichem Zusammenbruch, hohem Fieber und Dauerkontraktionen der Muskulatur einher, tritt aber relativ selten auf. b) chronische V. zeichnet sich wieder durch Schübe und Remissionen aus mit den Folgen allgemeiner Entkräftung u. Resistenzlosigkeit.
	Todesursachen: Urämie, Hypertoniefolgen, Herzinsuffizienz, die beschriebenen Lungenveränderungen und Sekundärinfektionen.	Todesursachen: Tumormetastasierungen und bakterielle Sekundärinfektionen (meist Pneumonien).

Tab. 0 Klinik der seltenen Kollagenkrankheiten

MORBUS STILL (10)	FELTY-SYNDROM (17)	REITER-SYNDROM (31)
Polyarthritis Meist symmetrischer Beginn vor allem an Finger-, Hand- und Kniegelenken. Im Unterschied zur cP kommt es nicht selten zur Beteiligung der Halswirbelsäulen-, des Mandibular-, Ileosakral- und Hüftgelenkes.	Polyarthritis vom Typ der chronischen rheumatoiden Polyarthritis (cP).	Polyarthritis Am häufigsten ist die Beteiligung der Knie-, Ileosakral- und oberen Sprunggelenke. Ferner kann es zum Befall der Schulter-, Ellenbogen-, Finger-, Hand-, Wirbel- und Kiefergelenke kommen.
Viszerale Manifestationen: 100 % Splenomegalie, 100 % Lymphknotenschwellung, 70 % Hepatomegalie, 80 % Endomyokarditis, 15 % Perikarditis, Pleuritis. (Prozentsätze nach STOEBER)	Viszerale Manifestationen: Die Milzvergrößerung gehört zum klassischen Bild des Felty-Syndroms. Häufiges Auftreten von: Hepatomegalie, Lymphknotenschwellungen. Gelegentlich ist das ganze lymphatische System hochgradig befallen.	Viszerale Manifestationen: Häufig Urethritis, seltener Prostatitis, Zystitis, Enteritis, Myokarditis und Perikarditis. Zur klassischen Reiter-Tetras gehören: 1) Polyarthritis 2) Urethritis 3) Konjunktivitis 4) Hauterscheinungen vom Typ Keratoderma blenorrhagicum. Stomatitis.

Tab. P Klinik der seltenen Kollagenkrankheiten

MORBUS STILL	FELTY-SYNDROM	REITER-SYNDROM
Weitere Symptome: Haut: 80 % rheumatische Exantheme, 10 % Rheumaknoten. Blut: 90 % Anämie, Leukozytose, BSG-Beschleunigung. Serologie: 10 % Rheumafaktoren.	Weitere Symptome: Bräunliche Pigmentierung unbekleideter Körperstellen, subkutane Rheumaknoten. Neutropenie, Eosinophilie, Hyperplasie der myeloiden Elemente, Blutsenkungsbeschleunigung. Rheumafaktoren, gelegentlich LE-Zellen und LE-Faktoren.	Weitere Symptome: Balanitis Leukozytose, normochrome Anämie, Blutsenkungsbeschleunigung. C-reaktives Protein ist erhöht.
Allgemeinsymptome: Rasche Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes und Gewichts, der Größe und der Reife des Kindes, manchmal bis zum Grad der schweren Kachexie. Alter: Der klassische Morbus Still manifestiert sich im frühkindlichen Alter von etwa 5 Jahren. Die Letalität liegt bei ca. 10 %.	Schlechter Allgemeinzustand.	Das Reiter-Syndrom tritt bevorzugt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf. Männer werden häufiger befallen als Frauen.

2) BEGRIFF DER "DISEASES OF THE COLLAGEN SYSTEM" IM SINNE VON PAUL KLEMPERER (32 - 35)

Nachdem im vorigen Kapitel die unterschiedliche klinische Symptomatik der Kollagenkrankheiten herausgearbeitet wurde, ergibt sich für dieses Kapitel folgende Frage:
Wie konnte KLEMPERER die Krankheiten Lupus erythematodes visceralis, Panarteriitis nodosa, progressive Sklerodermie und Dermatomyositis trotz der Heterogenität ihrer klinischen Symptomatik unter dem Begriff der Kollagenkrankheiten zusammenfassen?

KLEMPERER hat nicht bestritten, daß die Organmanifestationen der Kollagenkrankheiten sehr verschiedenartig sind und zwar nicht nur hinsichtlich ihrer Organwahl, sondern auch, wenn man die pathologisch-anatomischen Veränderungen an einem Organ vergleicht. Dennoch prägte er diesen Begriff, aber offensichtlich in einer anderen Absicht als der unzulässig vereinfachenden Zusammenfassung von Krankheiten. Mit dem Ausdruck "Erkrankungen des kollagenen Systems" wollte er nur hervorheben, daß die Veränderungen des extrazellulären Teils des Bindegewebes hervorstechend und generalisiert bei einer Reihe von Krankheitsentitäten auftreten kann. Im wesentlichen war es die beeindruckende histologische Übereinstimmung der fibrinoiden Degeneration, die ihn zu dieser Begriffsprägung veranlaßte. Bei ihr handelt es sich um bestimmte optische und färbemäßige Veränderungen der kollagenen Fasern und der Grundsubstanz. KLEMPERER meinte, daß die hierbei auftretende Streckung und Verdickung der kollagenen Fasern und die sichtbare Vermehrung der Grundsubstanz durch physikochemische Veränderungen des kolloidalen Zustandes des Bindegewebes hervorgerufen werden. Er hielt die fibrinoide Degeneration und die Kollagensklerose für den morphologischen Ausdruck von verschiedenen Phasen eines gestörten kolloidalen Kollagensystems. Insbesondere vertrat er die Auffassung, daß die primäre Schädigung an den kollagenen Fasern ansetzt und so zur fibrinoiden Entartung führt.

Wir wissen dagegen heute, daß die fibrinoide Verquellung Folge einer Permeabilitätsstörung der Blutgewebsschranke ist, die zum Einstrom von Blutplasmabestandteilen in die Gefäßwand und in das Bindegewebe führt, wobei Gewebsstrukturen maskiert

und zerstört werden (36). Dabei verändern sich zunächst nicht die kollagenen Fasern, sondern vielmehr die Grundsubstanz, in die die Fasern eingebettet sind. Die Grundsubstanz wird von einem eiweißreichen Ödem und Plasmabestandteilen wie Globin und Fibrinogen durchtränkt, die Fasern werden dagegen erst sekundär in Mitleidenschaft gezogen. Der ganze Vorgang entspricht also eher einer in die Grundsubstanz erfolgenden Exsudation als einer primären Degeneration des Kollagens. Weil die fibrinoiden Substanzen sicher nicht vom Kollagen abstammen und die Veränderungen an den kollagenen Fasern sekundärer Natur sind, ist es problematisch, von Erkrankungen des kollagenen Systems zu sprechen (37).

KLEMPERER war sich durchaus bewußt, daß die Kollagenkrankheiten neben der fibrinoiden Degeneration eine Reihe spezifischer pathologischer Phänomene im histologischen Bild aufweisen. Es lag nicht in seiner Absicht, diese Unterschiede zu verwischen: Bei der Panarteriitis nodosa imponieren die perivaskulären Infiltrate mit immunologisch aktivierten Lymphozyten. Es kommt zu leukozytären und granulomatösen Reaktionen in der Umgebung der fibrinoiden Nekrosen, so daß typische knötchenförmige Infiltrate in der Arterienwand entstehen. Für die progressive Sklerodermie sind sklerosierende Kollagenveränderungen charakteristisch, die durch Verdickung und Homogenisierung der kollagenen Fasern hervorgerufen werden. Für die Dermatomyositis sind herdförmige Infiltrate aus Lymphozyten und Plasmazellen in der quergestreiften Muskulatur und im Herzmuskel typisch, die schließlich zu einer nekrotisierenden Panmyositis führen. Der viszerale Lupus erythematodes zeichnet sich in der Milz histologisch durch die sog. Zwiebelschalenarterien aus, die durch periarterielle Fibrosen entstehen. Zusätzlich gelingt oft der Nachweis von sog. Hämatoxylinkörperchen. In der Niere findet man das charakteristische Drahtschlingenphänomen als Folge der Ablagerung von Immunkomplexen. Am Herzen kommt es zu einer eigentümlichen, abakteriellen verrukösen Endokarditis vom Typ LIBMAN-SACKS. Auf dem Hintergrund dieser heterogenen Situation wandte sich KLEMPERER gegen den Gebrauch des Begriffs der Kollagenkrankheiten in diagnostischer oder pathogenetischer Bedeu-

tung und er betont, daß die Gemeinsamkeit der fibrinoiden Degeration keine Übereinstimmung in ihrem Krankheitsgeschehen und in ihrer Pathogenese anzeigt. Dieser Auffassung wird heute verallgemeinert beigepflichtet.
An anderer Stelle wird auf die grundsätzlichen Unterschiede in der Pathogenese der Kollagenkrankheiten detailliert eingegangen. Wichtig ist es hervorzuheben, daß die fibrinoide Entartung auch durch eine Vielzahl anderer Faktoren hervorgerufen werden kann, als sie bei den Kollagenkrankheiten zum Tragen kommen.

Wir wollen uns noch einer anderen Frage zuwenden, die beim Quellenstudium entsteht:
Warum bezeichnet KLEMPERER die genannten Krankheiten in seinem Konzept "diseases of the collagen system" als Systemerkrankungen?
Bevor KLEMPERER den Begriff der Kollagenkrankheiten prägte, entdeckten viele klinische Forscher, daß z. B. der Lupus erythematodes und die Sklerodermie nicht nur zu Hautveränderungen führen, sondern mit einer Reihe von viszeralen Manifestationen einhergehen. An den verschiedenen Organen wurden nun nahezu identische fibrinoide Kollagenveränderungen beobachtet. Gerade der Einfluß dieser Entdeckungen veranlaßte KLEMPERER, das kollagene Gewebe als ein System aufzufassen, das bei einer Reihe von Erkrankungen generalisiert reagiert, etwa in Analogie zu den Erkrankungen des hämopoetischen oder retikuloendothelialen Systems. Er sah sich in dieser Auffassung ermutigt, da das kollagene Gewebe der Definition eines Systems im biologischen Sinne zu genügen schien: Es ist eine Ansammlung von organischen Strukturen, zusammengesetzt aus ähnlichen Elementen und verbunden durch dieselbe grundsätzliche Funktion. Sehr eindringlich hob er jedoch hervor, bestimmten Krankheiten dieses System als Manifestationsort zuzuordnen, impliziere nicht, diesen Erkrankungen ihre Eigenständigkeit zu nehmen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß sich KLEMPERER durchaus der Heterogenität der unter dem Begriff der Kollagenkrankheiten zusammengefaßten Krankheitsbilder bewußt war. Auf dem Hintergrund ihrer klinischen und pathologisch-anatomischen Unterschiede wandte er sich konsequent gegen den Gebrauch

dieses Begriffes in diagnostischem oder pathogenetischem Sinne.

Diese Auffassung findet aus moderner Sicht ihre Bestätigung durch FASSBAENDER, wenn er in seinem soeben erschienenen Buch zur Pathologie der rheumatischen Erkrankungen epikritisch feststellt: „Im Rahmen rheumatischer oder experimenteller immunologischer Veränderungen ist echte fibrinoide Degeneration im Grunde selten. Sie tritt an Häufigkeit weit hinter einem uncharakteristischen Ödem zurück."

Den Unterschieden der klinischen Manifestationen liegen also, wie hier gezeigt werden konnte, auch durchaus verschiedenartige histopathologische Kriterien zugrunde. Der entscheidende Grundvorgang ist die Permeabilitätsstörung. Sie kann auf Immunkomplexeinlagerung zurückgehen. Wir wissen heute aber auch, daß schon der Einfluß bakterieller Proteasen und sogar die Freisetzung von Gewebsfermenten nach physikalischen Einwirkungen genügen kann, um die dritte Komplementkomponente zu aktivieren und in der weiteren Folge Permeabilitätsstörungen auszulösen. Nicht jede Permeabilitätsstörung und auch nicht jede Erkrankung mit fibrinoiden Veränderungen muß Folge eines immunpathologischen Geschehens sein. Trotzdem ähneln sich die klinischen Folgen. Die klinischen Beispiele innerhalb der eigenen Kasuistik werden deutlich machen, daß Ätiologie und Pathogenese auch bei Syndromen mit großer klinischer Ähnlichkeit vom Fundament her verschieden sein können.

3) KASUISTISCHE BEITRÄGE ZUR ABGRENZUNG KOLLAGENOSEÄHNLICHER KRANKHEITSBILDER VON DEN EIGENTLICHEN KOLLAGENOSEN

Nachdem im ersten Kapitel ausführlich auf die Heterogenität der klinischen Symptomatik der Kollagenkrankheiten eingegangen wurde und im zweiten Abschnitt PAUL KLEMPERER mit seinem Anliegen zu Wort kam, das er mit dem Begriff der "diseases of the collagen system" verband, erscheint es eher überflüssig, auch noch durch die jetzt folgende Kasuistik die Verschiedenartigkeit der Kollagenkrankheiten zu belegen.

Es geht hier vielmehr darum, von den eigentlichen Kollagenkrankheiten jene Erkrankungen abzugrenzen, die hinsichtlich ihrer klinischen Symptome manche Ähnlichkeiten aufweisen. Auch heute behaupten noch einige Autoren, ein solcher Abgrenzungsversuch sei zum Scheitern verurteilt, so z. B. sei es häufig unmöglich, die maligne Form einer chronisch rheumatoiden Polyarthritis von der Panarteriitis nodosa oder dem viszeralen Lupus erythematodes zu unterscheiden (93, 98). Andere meinen, es gäbe Übergangsformen zwischen diesen Erkrankungen (93, 95, 96, 98). Die folgende Kasuistik will dagegen zeigen, daß trotz verblüffender Ähnlichkeit des klinischen Bildes mit Hilfe moderner diagnostischer Methoden, insbesondere der Immundiagnostik, dieser Versuch der Grenzziehung doch meist gelingt.

Zunächst ergibt sich die Frage: Warum ist diese Abgrenzung notwendig?

Nicht nur um der klinischen Präzision willen, sondern auch für eine gezielte Therapie und für das Erstellen einer Prognose ist diese Abgrenzung unerläßlich. Zur Therapie der Wahl bei dem Lupus erythematodes visceralis gehören unter anderem die Immunsuppressiva Azathioprin und 6-Merkaptopurin, die wegen ihrer schwerwiegenden Nebenwirkungen der Knochenmarks- und Keimdrüsendepression, der Toxizität für Leber und Nervensystem, sogar der möglichen Terato- und Kanzerogenität eine strenge Indikationsstellung erfordern. Nur eine gewissenhafte diagnostische Abgrenzung der Kollagenkrankheiten kann einem fahrlässigen Gebrauch dieser Medikamente entgegenwirken. Aber auch eine

möglichst genaue Beurteilung der voraussichtlichen Krankheitsentwicklung setzt eine exakte Diagnose voraus.

Mit welchen Mitteln ist diese Abgrenzung möglich?

Sie wird durch genaue anamnestische Erhebungen und eine gewissenhafte klinische Diagnostik, durch histologische Befunde und vor allem durch die Immundiagnostik ermöglicht.Auch ist die Berücksichtigung der bekannten Häufigkeiten von Organmanifestationen für die Abgrenzung unerläßlich. Das ist auch einer der Gründe, weshalb die Klinik der Kollagenkrankheiten in übersichtlichen Tabellen diesem Kapitel vorangestellt wurde.

Die Kasuistik umfaßt 7 klinische Beispiele, die hier zuerst in kurzen Zusammenfassungen vorgestellt werden sollen, bevor ausführlich auf sie eingegangen wird.

Klinisches Beispiel I

Hier wurde ein L u p u s e r y t h e m a t o d e s v i s c e r a l i s diagnostiziert und damit eine Panzytopenie unklarer Genese, wie die Diagnose jahrelang hieß, in ein konkretes Krankheitsbild gestellt. Die Panzytopenie gehört fakultativ zum Erythematodes, darunter sind die Thrombozytopenie und besonders die Leukozytopenie für ihn nahezu obligat. In ihrer Genese sind immunologische Faktoren, nämlich Antikörper gegen zytoplasmatische Antigene dieser Zellen beteiligt, doch nicht allein verantwortlich.

Nach anfänglichem Zweifel, ob die Panzytopenie nicht aufgrund einer toxischen Markschädigung durch die gegen Lues unternommenen Salvarsan- u. Schmierkuren und durch den Analgetika-Abusus entstanden sein könnte, hat vor allem die Immundiagnostik Klärung in die differentialdiagnostischen Erwägungen gebracht. Auch war die vorhandene Persistenz dieses immunhämatologischen Phänomens trotz Absetzens der möglicherweise verantwortlichen Medikamente auf allein toxischer Basis nicht zu erklären.

Klinisches Beispiel II

Es handelt sich um einen autoptisch gesicherten, klinisch je-

doch atypischen Lupus erythematodes visceralis. Es fehlten charakteristische klinische Symptome: Der Patient wies keine Hautveränderungen auf, es lag also ein Lupus sine lupo vor. Auch konnte eine für den LED typische Nieren- und Herzbeteiligung klinisch nicht nachgewiesen werden. Daneben trat eine Leukozytose ohne leukopenische Zwischenphasen auf, was für den LED gänzlich atypisch ist. Anhand der Klassifikationskriterien der Amerikanischen Rheumatologischen Gesellschaft waren ebenfalls nicht die Voraussetzungen für die Diagnostizierung des Erythematodes gegeben. - Die chronische rheumatoide Polyarthritis schien in ihrer starken Ausprägung für sich zu stehen.

Dieses klinische Beispiel zeigt, wie sehr klinische Einzelsymptome vom lehrbuchmäßigen Bild des LED abweichen können und wie notwendig immundiagnostische Untersuchungen zur Klärung atypischer Fälle sind. Eventuell besteht sogar die Notwendigkeit, bei Vorliegen eines rheumatischen Gelenkleidens durch entsprechende immunologische Tests einen LED auszuschließen.

Klinisches Beispiel III

Hier handelt es sich um einen symptomatischen Erythematodes (Lupus-erythematodes-Syndrom) nach einer gegen Epilepsie erfolgten Therapie mit Diphenylhydantoin. Zu erwägen war auch die Differentialdiagnose des echten visceralen Lupus erythematodes mit epileptischen Früherscheinungen. Dagegen sprach aber, daß sämtliche erythematodesartigen Symptome wie das zentrofaziale Erythem und der nachgewiesene LE-Faktor nach Absetzen des Medikamentes verschwanden. Dieses klinische Beispiel belegt, daß der LE-Faktor symptomatisch und passager bei einer allergischen Reaktion gegen Arzneimittel auftreten kann und von den antinukleären Antikörpern nur die gegen native DNS gerichteten für den LED spezifisch sind.

Klinisches Beispiel IV

Dieses Beispiel zeigt eine "lupoide Hepatitis", einer aggressiv chronischen Form der Hepatitis mit Nachweis des LE-Faktors. Diese "lupoide" Hepatitis hat überhaupt nichts mit dem Krankheitsbild des Lupus erythematodes visceralis zu tun.

Die Leberbeteiligung beim LED weist ganz andere Merkmale auf. Sie zeigt niemals Progressionstendenzen und geht deshalb nicht in eine Zirrhose über. Histologisch lassen sich allenfalls eine erhöhte Sternzellaktivität und eine blande Fibrose nachweisen.

Der LE-Faktor tritt hier als Folge des chronischen Entzündungsreizes auf. Das vorliegende klinische Beispiel wie auch das vorige belegt, daß entgegen früherer Lehrmeinung die LE-Faktoren, also antinukleäre Autoantikörper gegen Leukozyten, nicht als krankheitsspezifisch für den viszeralen Lupus erythematodes zu werten sind. Hochspezifisch für den LED sind nur Antikörper gegen native DNS.

Klinisches Beispiel V

Hier liegt eine schwerste, chronisch-aggressive Hepatitis mit anfänglich negativem LE-Faktor vor, der später jedoch positiv wurde, wieder als Folge des chronischen Entzündungsreizes. Es handelt sich also auch hier um eine "lupoide Hepatitis", die hochgradig immunpathologisch geprägt war und die aufgrund einer jahrelangen antigenen Stimulation von Plasmazellklonen zur Entwicklung einer symptomatischen Paraproteinose vom Typ IgG führte.

Klinisches Beispiel VI

Es handelt sich um eine autoptisch gesicherte Gefäßamyloidose, die im Bereich der Nieren zu einer Schrumpfung führte. Diese Gefäßamyloidose läßt sich von einer diffusen Vaskulitis auf entzündlicher oder allergischer Basis kaum unterscheiden.

Die klinische Verdachtsdiagnose der Panarteriitis nodosa bestätigte sich nicht. Zunächst lag hier eine chron. rheumatoide Polyarthritis vor, deren klinischer Verlauf durch den Gefäßprozeß kompliziert wurde. Es ist bekannt, daß bei 14 % der langfristig verlaufenden cP-Fälle sich eine sekundäre, periretikuläre, generalisierte Amyloidose entwickelt.

Klinisches Beispiel VII

Dieses Beispiel bietet eine Vaskulitis aller-

g i c a R U I T E R , die bekanntlich durch exogene Allergene hervorgerufen wird und hier durch Sensibilisierung gegen Insulin ausgelöst wurde. Als klinisches Korrelat der histologisch gesicherten Vasculitis allergica entstand in unserem Fall ein generalisiertes Exanthem mit makulopapulösen, nekrotisierenden, später hämorrhagischen Effluoreszenzen. Nach Elimination des Insulins heilte dieses Exanthem narbig ab.

Neben der Insulinallergie bestand eine polyvalente Allergisierung gegen Bromthalein, Röntgenkontrastmittel und Inhalationsallergene. Inwieweit partielle Antigengemeinschaften zwischen den verschiedenen Antigenen im Sinne einer Gruppensensibilisierung im vorliegenden Beispiel eine Rolle gespielt haben, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen.

Es geht im klinischen Beispiel VII unter anderem um die differentialdiagnostische Abgrenzung der Vasculitis allergica RUITER von der Panarteriitis nodosa sowohl klinisch als auch histologisch und immunologisch.

Nach den Zusammenfassungen der kasuistischen Beispiele soll jetzt detailliert auf sie eingegangen werden.

K l i n i s c h e s B e i s p i e l I

62 Jahre, weiblich

Hier liegt ein Lupus erythematodes visceralis ohne Hautbeteiligung (Lupus sine lupo) vor, wie er in 25 % der Fälle zur Entwicklung kommen kann.

Eine Panzytopenie, deren Ätiologie jahrelang im Unklaren blieb, wird durch die Immundiagnostik in das konkrete Krankheitsbild des Erythematodes gestellt. Auch die anderen Organbeteiligungen, die unser Beispiel bietet, lassen sich mühelos in diese zusammenfassende Diagnose einordnen:
Mit der Panzytopenie, Nierenmanifestation, Arthritis, Psychose und mit dem Auftreten der LE-Faktoren sind fünf der geforderten LED-Klassifikationskriterien der American Rheumatism Association (ARA) gegeben. Die zusätzlich aufgetretene Myokardbeteiligung, Polyneuritis und Splenomegalie gehören ebenfalls zum

klinischen Bild des viszeralen Lupus erythematodes.

1) ANAMNESE

a) Familienanamnese

Keine Hinweise auf Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und auch nicht auf eine allergische Diathese.

b) Eigenanamnese

Seit der Kindheit Migräne.

1921 Lues; Therapie: Salvarsan- und Neosalvarsan-Kuren.

1924 Passagere Lähmungen der oberen und unteren Extremitäten.

1950 Wegen der unerträglichen Migräne nahm die Patientin hohe Analgetika-Dosen: 6 Jahre lang täglich ca. 6 Tabletten Dolviran bzw. Quadronal.
1 Tbl. Dolviran enthält 200 mg Phenacetin,
1 Tbl. Quadronal " 150 mg " .
Also hat die Patientin in den 6 Jahren ca. 2 kg Phenacetin zu sich genommen.(Nach KUSCHINSKY sind hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen die Kombinationspräparate aus Phenacetin, Codein und Coffein besonders gefährlich. Sie führen zu Anämie, Zyanose, interstitieller Nephritis und Nierenpapillennekrosen. Solche Mischpräparate stellen auch Dolviran und Quadronal dar.)

1951 Totale Unterleibsoperation wegen Gebärmutterkrebs.

1958 Arthritis im Bereich beider Kniegelenke, etwa 4 Wochen anhaltend; Rezidiv Anfang 1971.

1962 Hydronephrose und Pyonephrose beidseits.
Rö.: Deformierungen des Nierenbeckenkelchsystems.

1965 Cholelithiasis, Cholezystektomie.
Ulcera duodeni et ventriculi, Operation nach Billroth II.

1968 Thrombozytopenie: spontane Ekchymosen und Petechien im Bereich der Beine und des Oberkörpers, Hämatemesis, Epistaxis; zusätzlich Leukozytopenie und Anämie; es lag also eine Panzytopenie vor.
Splenomegalie.

1969 Transfusionshepatitis; wegen der starken Anämie mußten häufig Transfusionen gegeben werden, denn die Patientin litt sehr unter den Anämie-Folgen: Schwindel, Dyspnoe.

1969 Pneumonie
Ampicillin-Allergie
Psychotische Veränderungen
Interkurrente Herzrhythmusstörungen: plötzlich auftretende supraventrikuläre Tachykardien mit einer Frequenz um 180/Minute und deutlichem Pulsdefizit. Mit einem erheblichen Blutdruckabfall, Schweißausbruch und Dyspnoe entwickelte sich ein akut bedrohliches Krankheitsbild. Vermutliche Ursache: Digitalisüberdosierung bei Niereninsuffizienz. Durch Absetzen des Digitalispräparates und durch intravenöse Therapie mit Gilurytmal kam es zum Umschlag in den Sinusrhythmus mit einer Frequenz, die schon in Ruhesituationen um 120/Minute lag (Sinustachykardie).
EKG: Störung der Erregungsrückbildung.

Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten um 2 mg%.

Die Panzytopenie unklarer Genese, insbesondere die schwere Thrombozytopenie mit den Folgen spontanen, rezidivierenden Nasenblutens zwangen die Patientin immer wieder zu Klinikaufenthalten.

1970 Zunehmende Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten bis zu 4,5 mg%.
Beginnendes nephrotisches Syndrom mit Beinödemen, Proteinurie und Hypalbuminämie. Daneben kam es zur Mikrohämaturie und Leukozyturie, jedoch nicht zur Bakteriurie. Die Nierenlager waren nicht schmerzhaft. Dennoch ließ sich eine chronische Pyelonephritis nicht ganz ausschließen, denn sie zeichnet sich oft durch Symptomarmut aus. I.V.-Pyelogramm: Schrumpfnierenentwicklung unklärer Ätiologie.

Weiterhin Panzytopenie unklarer Genese, Sinustachykardie, Überleitungsstörungen im EKG und psychotische Veränderungen.

1971 wie 1970, zusätzlich rezidivierende Arthritis im Bereich beider Kniegelenke, polyneuritische Zeichen an den Beinen und häufig auftretende Fieberschübe.

2) KLINISCHE SYMPTOMATIK

Hier werden klinische und labordiagnostische Befunde aus dem Zeitraum von Mitte bis Ende 1971 aufgeführt. Anfang 1972 verstarb die Patientin am Nierenversagen. Es wurde jedoch keine Sektion durchgeführt, so daß eine autoptische Bestätigung der klinischen Diagnosen nicht vorliegt.

A) Panzytopenie unklarer Genese

Thrombozytopenie: Die Thrombozytenwerte lagen meist zwischen 25 000 und 50 000 pro cmm. Das anamnestisch angeführte, rezidivierende Nasenbluten wird durch diese Werte hinreichend erklärt.

Leukozytopenie: zwischen 1500 u. 3000 Leukozyten/cmm.

Normochrome Anämie: gelegentlich etwas hyperchrom mit Hb_E-Werten zwischen 29 und 35 pg; Hämoglobin: 8 bis 11 g%. Erythrozyten: 2,8 bis 3,5 Mill./cmm.

Sternalpunktionsbefund: Quantitative Verminderung aller Reihen der Hämopoese, insbesondere aber der Thrombozytopoese.

B) Nierenmanifestation

Zunehmende Niereninsuffizienz.

Nephrotisches Syndrom mit Beinödemen, Proteinurie und Hypalbuminämie. Außerdem Mikrohämaturie und Leukozyturie.

Die röntgenologisch nachgewiesenen Schrumpfnieren können Folge einer chronischen Glomerulonephritis oder einer chronisch interstitiellen Nephritis auf toxischer und bakterieller Grundlage sein. Der in der Anamnese festgehaltene Phenacetinabusus und die 1962 durchgemachte Pyelonephritis werden ihren Teil zur Nierenschädigung beigetragen haben, jedoch wird in der Epikrise deutlich, daß zusätzlich andere ätiologische Faktoren bedeutsam sind.

ad B) Nierenmanifestation:

Aus der Anamnese geht hervor, daß die Niereninsuffizienz seit 1970 zunehmende Tendenzen aufwies; während des Klinikaufenthalts Ende 1971 kam es zu Kreatininwerten bis zu 4,7 mg% und zu Harnstoffwerten bis zu 85 mg%. Diese Befunde sprachen für eine Progredienz des nierenpathologischen Prozesses, die wahrscheinlich nicht auf pyelonephritischen Veränderungen beruht. Eine chronische Pyelonephritis läßt sich im vorliegenden Fall wegen der zuletzt doch noch nachweisbaren Bakteriurie nicht ganz ausschließen.

C) Herzbeteiligung:

EKG: linksventrikuläre Erregungsrückbildungsstörungen, persistierende Sinustachykardie um 120/Minute in Ruhe, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen vom Typ A-V-Block 1. Grades, Zeichen einer Koronarinsuffizienz (ST-Senkung in den Standardableitungen I und II, bzw. in den Brustwandableitungen V_2-V_6).

Auskultation: passageres, ubiquitäres Systolikum über dem Herzen.

Allgemeines: niedriger systolischer Blutdruck, Neigung zu Synkopen, Schwindelgefühlen und Dyspnoe, pektanginöse Beschwerden.

D) Rezidivierende Arthritis im Bereich beider Kniegelenke, jedoch ohne schwere Deformitäten.

E) Psychotische Veränderungen.

F) Polyneuritische Symptome im Bereich des linken Arms und linken Beins. Neurologischer Befund: motorische Schwäche, Störung der taktilen Sensibilität, fehlende Achillessehnen-, Patellarsehnen- und Bicepssehnenreflexe.

G) Allgemeine Symptome:
Blutsenkungsbeschleunigung, gelegentliche Fieberschübe bis auf 39°C.

3) IMMUNDIAGNOSTIK

a) Dysproteinämie (Gamma-Globulin-Vermehrung auf 24 rel.%, Verminderung der Albumine und Beta-Globuline im geringen Ausmaße.)

b) Signifikante Vermehrung der 7-S-Gamma-G-Immunglobuline auf 2240 mg%. (Normwert: 1800 mg%)

c) Mehrmals gelungener Nachweis des LE-Faktors im Serum jeweils in hohen Titerstufen. Der LE-Faktor gehört zu den 7-S-Gamma-G-Immunglobulinen. Deshalb fand sich eine Vermehrung dieser Immunglobulinfraktion (siehe Tabelle der Immundiagnostik).

d) Signifikanter Komplementverbrauch, gemessen durch das Beta-1-C-Globulin, einer repräsentativen Komplementkomponente. Der Serumkomplementspiegel war auf etwa die Hälfte seines Normalwertes abgesunken, von 220 auf 110 mg%, was durch eine weitere Kontrolluntersuchung bestätigt wurde. Es handelt sich also um eine konstante, eine gewisse Zeit währende Komplementdepression, die auf den Fortbestand einer Immunopathie in Form eines frischen entzündlichen Schubes hindeutet.

Diese immundiagnostischen Ergebnisse stellen die klinische Symptomatik in ein völlig anderes Licht, denn der wiederholt nachgewiesene LE-Faktor und die anhaltende Komplementdepression sind sichere Hinweise für einen viszeralen Lupus erythematodes, wenn auch der Nachweis von Antikörpern gegen native DNS noch spezifischer gewesen wäre, doch dieser war damals labortechnisch nicht durchzuführen. Ein ausschließlich symptomatisches Auftreten des LE-Faktors lag im vorliegenden Fall sicher nicht vor, dem widersprechen schon die hohen Titerstufen.

4) EPIKRISE

Durch die Immundiagnostik gelingt es, einen Großteil der klinischen Manifestationen des vorliegenden klinischen Beispiels in ein konkretes Krankheitsbild einzuordnen, nämlich in den viszeralen Lupus erythematodes, der bekanntlich auch ohne Hautbeteiligung auftreten kann (Lupus sine lupo):

Die Panzytopenie, die Nierenmanifestation i.S. der Glomerulonephritis mit beginnendem nephrotischen Syndrom und Progredienz des nierenpathologischen Prozesses, die Herzbeteiligung im Sinne einer Myokarditis mit typischen Rhythmusstörungen, die rezidivierenden nicht-ankylosierenden Arthritiden, die psychotischen Veränderungen, die Polyneuritis und auch die Allgemeinsymptome der Senkungsbeschleunigung und Fieberschübe lassen

sich mühelos in das Krankheitsbild des Lupus erythematodes disseminatus (LED) einfügen. Mit diesen Manifestationen sind 5 der 14 ARA-Klassifikationskriterien erfüllt und damit nach den Richtlinien der American Rheumatism Association (ARA) die Voraussetzungen für die Diagnose des LED gegeben (8).

Die Panzytopenie gehört fakultativ, darunter die Leukozytopenie mit einer Häufigkeit von 80 % nahezu obligat und die Thrombozytopenie mit 40 % oft zum klinischen Bild des Erythematodes. In der Genese der Panzytopenie sind zytoplasmatische Antigene dieser Zellen von Bedeutung, gegen die sich Antikörper bilden können, die nicht nur die Zellen in der Peripherie schädigen, sondern auch in der Lage sind, auf das Knochenmark direkt einzuwirken. - Inwieweit eine toxische Markschädigung durch den Analgetika-Abusus, die Salvarsan- und Schmierkuren oder die immunsuppressive Therapie von Bedeutung ist, läßt sich schwer sagen. Doch fehlt bei diesen Medikamenten mit Ausnahme der Immunsuppressiva der zeitliche Zusammenhang zwischen ihrer Verabreichung und dem Entstehungsbeginn der Panzytopenie. Die Salvarsan- und Schmierkuren waren 1922, der Analgetika-Abusus 1956 abgeschlossen, während die Panzytopenie erstmals 1968 auftrat. Immunsuppressiva erhielt die Patientin nur in kurzen Zeitspannen, so daß eine toxische Nebenwirkung solchen Ausmaßes unwahrscheinlich bleibt. Außerdem ist auffällig, daß die Panzytopenie auch nach Absetzen dieser Medikamente bestehen blieb. Diese Persistenz ist auf allein toxischer Basis nicht erklärbar, würde aber zu dem hämatologischen Syndrom des LED passen.

Die Nierenmanifestation des LED i. S. der Glomerulonephritis wird ebenfalls durch andere nierenpathologische Prozesse überlagert, nämlich durch die toxisch bedingte interstitielle Nephritis, die vom Phenacetin-Abusus herrührt, und von der Pyelonephritis. Doch die Progressionstendenz der vorliegenden Niereninsuffizienz und das beginnende nephrotische Syndrom werden durch diese Prozesse nicht hinreichend erklärt, zumal ab 1958 keine weiteren Phenacetin-Präparate eingenommen wurden und außerdem in den Jahren 1963-70 kein neuer pyelonephritischer Schub auftrat. Unveröffentlichte Untersuchungen von FRITZ und VORLAENDER aus dem Material der Bonner Medizinischen Universi-

tätsklinik haben eindeutig gezeigt, daß viele Formen von Glomerulonephritiden oder auch Lupusnephropathie so massiv sekundärinfiziert sein können, daß das Bild der chronisch-interstitiellen Nephritis oder Pyelonephritis entsteht. Umgekehrt schließt diese Symptomatologie also im vorliegenden Fall eine Lupusnephropathie keineswegs aus. Die endgültige Sicherung der Nierenbeteiligung im Sinne einer typischen Lupus-Nephritis mit dem Drahtschlingenphänomen durch eine perkutane Nierenbiopsie konnten wir der Patientin nicht zumuten.

Die 1970 röntgenologisch nachgewiesene Schrumpfnierenentwicklung könnte zwar auf der Basis einer chronischen interstitiellen Nephritis toxischer und bakterieller Genese entstanden sein, aber die Zuordnung der Nierensymptomatik zum LED ist bei den immundiagnostischen Befunden sehr viel naheliegender.

Eine Beteiligung des Herzens im Sinne einer Myokarditis läßt sich durch die persistierende Tachykardie, die atrioventrikulären Überleitungsstörungen, die linksventrikulären Erregungsrückbildungsstörungen und die Neigung zu Synkopen, Schwindelanfällen und Dyspnoe bzw. die Existenz eines niedrigen systolischen Drucks (120/80) belegen und gehört mit 60 % zum klinischen Bild der LED.

Auch die rezidivierenden Arthritiden, die psychot. Veränderungen und die Polyneuritis passen in das charakteristische Krankheitsbild des LED.

Wie die tabellarische Übersicht der klinischen und labordiagnostischen Befunde (Tab.I,1-I,3) des vorliegenden klinischen Beispiels zeigt, sprechen sehr viel mehr Anzeichen für den visceralen Lupus erythematodes als gegen ihn, und es sind nach den Richtlinien der American Rheumatism Association die Bedingungen für die Diagnostizierung des LED erfüllt. So gelingt trotz vielfältiger Überlagerungen mit Organschädigungen anderer Genese, so z. B. der interstitiellen Nephritis, der toxischen Markschädigung und der digitalisbedingten Rhythmusstörungen, mit Hilfe der ARA-Kriterien und Immundiagnostik die Einordnung der "Panzytopenie unklarer Genese", wie die Diagnose jahrelang hieß, in das konkrete Krankheitsbild des LED.

Mit überwiegender Wahrscheinlichkeit liegt aufgrund des klinischen Gesamtbildes also ein atypischer Erythematodes ohne Hautveränderungen vor. Alle klinischen Einzelsymptome lassen sich unter dieser zusammenfassenden Diagnose einordnen.

Dennoch fehlt der letzte Beweis durch eine Seroreaktion, die seinerzeit einfach noch nicht gegeben war, nämlich durch den Antikörpernachweis gegen Doppelstrang-DNS. Durch kein anderes Beispiel der gesamten Arbeit wird die Dringlichkeit der Differenzierung mit modernen serologischen Reaktionen so klar belegt wie hier. (Siehe Abb. 5, 3 und Tab. 5, 2 / Seite 135 u. 134)

Eine absolut kritische Interpretation hätte die kardiologischen Veränderungen als degenerativ, die Schrumpfnierenentwicklung und progrediente Niereninsuffizienz als Folge einer chronischen Pyelonephritis und die hämatologischen Veränderungen als Folge einer medikamentösen Allergie deuten und damit der Konzeption vom viszeralen Lupus erythematodes widersprechen können. Auch für diese zweite Auffassung lassen sich einwandfrei sichere Belege nicht erbringen.

Ohne ausreichende Serologie und ohne Histologie, die in diesem Fall durch Einsprüche verhindert wurde, muß es bei einer epikritischen Gegenüberstellung bleiben: Klinische Methoden allein lassen den letztverbindlichen Entscheid nicht zu, für den die moderne Serologie oder histologische Befunde den einzig gültigen Beleg hätten erbringen können.

Tab. I, 1 K l i n i s c h e s B e i s p i e l I

Was spricht klinisch F Ü R	und was G E G E N die Diagnose des Lupus erythematodes visceralis?
BLUT Panzytopenie: Thrombozytopenie zwischen 25 000 und 50 000 Thrombozyten pro cmm, Leukozytopenie zwischen 1500 und 3000 Leukozyten pro cmm, normochrome Anämie mit 8 bis 11 g% Hämoglobin.	Eventuell vorhandene toxische Markschädigung durch die Salvarsankuren und den Analgetika-Abusus bei jedoch fehlendem zeitlichen Zusammenhang und zuletzt durch die Immunsuppressiva. Die Persistenz der Panzytopenie auch nach Absetzen dieser Medikamente spricht dafür, daß deren toxischen Einflüssen im vorliegenden Fall nur beschränkte Bedeutung zukommt.
NIERE Nierenmanifestation des LED im Sinne einer Glomerulonephritis. Klinische Symptomatik: Proteinurie, Ödeme, Erythrozyturie, Progredienz der Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten bis zu 4,7 mg%. Es handelt sich also um eine Lupus-Nephritis mit nephrotischen Einschlägen.	Schrumpfnierenentwicklung ohne persistierende Hypertonie, evtl. Folge einer chronischen interstitiellen Nephritis toxischen und bakteriellen Ursprungs. Die Progredienz der Niereninsuffizienz trotz Fehlens neuer pyelonephritischer Schübe und trotz Absetzens der Analgetika und das Vorliegen eines nephrotischen Syndroms sprechen jedoch für eine zusätzliche Ursache der Nierenschädigung.

Tab. I, 2 K l i n i s c h e s B e i s p i e l I

	Was spricht klinisch F Ü R	und was G E G E N die Diagnose des Lupus erythematodes visceralis?
HERZ	Mit folgenden Symptomen sind Zeichen einer Myokardbeteiligung gegeben: persistierende Tachykardie, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, linksventrikuläre Erregungsrückbildungsstörungen, niedriger systolischer Blutdruck, Neigung zu Synkopen, Schwindelanfällen und Dyspnoe, pektanginöse Beschwerden.	Die atrioventrikulären Überleitungsstörungen sind im vorliegenden klinischen Beispiel zum Teil Folge einer Digitaliskumulation bei bestehender Niereninsuffizienz, jedoch deutet die Persistenz der beschriebenen Symptome nach Absetzen der Digitalispräparate auf eine Myokardbeteiligung im Rahmen des LED hin.
GELENKE	Rezidivierende, nicht-deformierende Arthritis im Bereich beider Kniegelenke.	
ZNS	Psychotische Veränderungen.	
PERIPHERES NERVENSYSTEM:	Polyneuritis im Bereich des linken Arms und Beines.	
MILZ	Splenomegalie.	
ALLGEMEINE SYMPTOME:	Blutsenkungsbeschleunigung, Fieberschübe bis auf 39°C, allgemeine Schwäche und Hinfälligkeit.	

Tab. I, 3 Klinisches Beispiel I

Was spricht FÜR	und was GEGEN die Diagnose des Lupus erythematodes visceralis?
IMMUNDIAGNOSTIK:	
1) Wiederholt nachgewiesene LE-Faktoren in hohen Titern (nach TRIMBLE dazu geeignet, als alternatives Kriterium für das Auftreten von LE-Zellen in die 14 ARA-Klassifikationskriterien einbezogen zu werden.) 2) Anhaltender, signifikanter Komplementverbrauch als Ausdruck des Fortbestandes der Immunopathie. 3) Deutliche Vermehrung der 7S- Gamma G-Immunglobuline.	Ein symptomatisches Auftreten von antinukleären Faktoren im Rahmen eines medikamenteninduzierten LE-Syndroms oder durch einen chronischen Entzündungsreiz läßt sich hier weitgehend ausschließen. Neuerdings können solche Fragestellungen durch DNS-Fluoreszenzuntersuchungen eindeutig beantwortet werden. (Siehe Abb. 5, 3 auf der Seite 135)
DISKUSSION: Da mit der Panzytopenie, Nierenmanifestation, Arthritis, Psychose und dem Auftreten von LE-Faktoren mehr als 4 der geforderten ARA-Klassifikationskriterien vorliegen, ist nach diesen Richtlinien die Berechtigung für die Diagnose des LED gegeben. Mit der Myokardbeteiligung, Polyneuritis, Splenomegalie, den allgemeinen Symptomen und besonders mit den immundiagnostischen Befunden sind weitere Anzeichen für den LED vorhanden.	Die fehlende Beteiligung der Haut, Muskulatur, serösen Häute, Lymphknoten und der Lunge widerspricht nicht dem Vorliegen eines LED, da sie nicht obligat ist. So gibt es bekannterweise in 25 % der LED-Fälle auch einen Lupus sine lupo, also einen viszeralen Lupus erythematodes ohne Hautmanifestation.

Klinisches Beispiel II 68 Jahre, männlich

Auch beim klinischen Beispiel II handelt es sich um einen Lupus sine lupo, nur wird an ihm deutlich, wie abortiv ein Lupus erythematosus disseminatus (LED) verlaufen kann. Hier kommt zum Ausdruck, daß bestimmte immundiagnostische Tests zum Nachweis von Kollagenkrankheiten, insbesondere vom LED, bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises auch dann durchgeführt werden sollten, wenn anhand der klinischen Symptomatik kein sicherer Anhalt für einen Verdacht auf eine Kollagenkrankheit besteht. Die Klinik des LED kann so vielfältig durch andere Erkrankungen der disponierten Organe überlagert werden, daß die sonst typische Symptomatologie der entsprechenden, charakteristischen Organmanifestationen verfälscht wird. Auch zeigt das vorliegende klinische Beispiel, daß bei geringen pathologisch-anatomischen Veränderungen das klinische Korrelat fehlen kann, so daß es zu einer Diskrepanz zwischen den klinischen und pathologischen Befunden kommen muß. Sich allein auf das klinische Krankheitsbild zu verlassen, hieße von vornherein das Risiko einzugehen, daß bestimmte abortive und atypische Verlaufsformen des LED übersehen und deshalb auch nicht adäquat behandelt werden.

1) ANAMNESE

a) Familienanamnese

Keine Hinweise auf eine genetische Prädisposition.

b) Eigenanamnese

Seit Mitte 1969 chronische rheumatoide Polyarthritis (progredient-chronische Polyarthritis, cP) im Bereich beider Kniegelenke sowie des linken Schultergelenkes; Symptomatik: Schwellung und schmerzhafte Bewegungseinschränkung. Außerdem Diabetes mellitus.

Anfang 1971 Erneuter Klinikaufenthalt wegen der cP: Jetzt wurden auch die Handgelenke, mehrere Fingergrundgelenke vornehmlich der rechten, aber auch der linken Hand und das rechte Schultergelenk von dem pathologischen Prozeß erfaßt. Laborbefunde: Rheumafaktoren in hohen Titern, C-reaktives Protein +, Leukozytose, hohe Senkung.

2) KLINISCHE SYMPTOMATIK

Im März 1971, 6 Wochen nach dem letzten Klinikaufenthalt, wurde der Patient erneut ins Krankenhaus eingewiesen und verstarb dort wenige Tage darauf.

A) Chronische rheumatoide Polyarthritis (progredient-chronische Polyarthritis, cP)

Fortschreitende pathologische Veränderungen im Bereich der Hand-, Finger- und Kniegelenke mit beginnenden Deformitäten der digitalen Grundgelenke der Finger II-V beidseits und eine verstrichene Gelenkskonfiguration und ein Erguß des rechten Kniegelenks.
Laborbefunde: Rheumafaktoren wurden in widersprüchlichen Titern (Waaler-Rose-Test 1:8 + und im Latex-Gamma-Test 1:1792 +) nachgewiesen. Daneben fand sich eine schwere Dysproteinämie mit hochgradiger Gamma-Globulin-Vermehrung auf 40 rel.% und einer Albuminverminderung auf 38 rel.%.
Therapie: Amuno, 100 mg Endoxan und 20 mg Deltacortil.
Auch während des Krankenhausaufenthaltes im Januar 1971 wurde bereits zytostatisch mit Proresid-Infusionen behandelt, weil die Analgetika- und Kortikoid-Therapie schlecht ansprach.

B) Hypochrome, normozytäre Anämie mit einem Hämoglobin von 9,2 g%, 3,4 Mill. Erythrozyten pro cmm und einem Hb_E von 27 pg. Der Eisenspiegel im Serum war mit 53,2 γ% deutlich erniedrigt. Die Leukozytenzahl befand sich im Normbereich: 7500 Leukozyten pro cmm.

C) Lymphknotenvergrößerung im Inguinalbereich beidseits in geringem Ausmaß.

D) Herzsymptomatik
1) Perikardreiben über dem Kammerseptum, jedoch keine EKG-Veränderungen (Sinusrhythmus, 100/Min., normaler Erregungsablauf, keine Zeichen für eine Perikarditis oder sonstige pathologische Alterationen!)
2) Verbreiterte Herzgrenzen(perkutorisch u. röntgenologisch) bei normalem Blutdruck von 120/70 mm Hg.
3) Angina pectoris, die unter Nitrolingual abklang.

E) Hepatomegalie: Die Leber war 2 Querfinger unter dem Rippenbogen in der Medioklavikularlinie und konsistenzvermehrt tastbar. Laborwerte: Transaminasen und Bilirubin im Normbereich.

F) Prostatavergrößerung: Die rektale Untersuchung ergab eine vergrößerte und verhärtete Prostata.
Laboruntersuchungen: Die saure Phosphatase war mit 14,1 E leicht erhöht, die saure Prostata-Phosphatase mit 3,1 E dagegen im Normbereich.

G) Rezidivierende Zystitis und Pyelonephritis mit Nephrolithiasis beidseits
Die aszendierende Infektion wurde sehr wahrscheinlich durch die Prostatavergrößerung begünstigt.
I.V.-Pyelogramm: kalkdichte Konkremente besonders im linken Nierenbecken; beidseits, links jedoch mehr als rechts, pyelitische Veränderungen.
Urinstatus: Eiweiß und Zucker negativ, geringe Bakteriurie und Leukozyturie.
Blutuntersuchung: Harnstofferhöhung auf 58,9 mg% bei normalem Kreatininwert von 0,75 mg%.

H) Spondylarthrosis deformans der unteren Lendenwirbelsäule

I) Diabetes mellitus
Bei Diät und 1 Tablette Euglucon lagen die Zuckerwerte im Blut zwischen 76 und 136 mg%; Zucker und Aceton im Urin negativ.

J) Allgemeine Symptome:
Dreistellige Senkung von 110/115,
Gewichtsverlust von 9 kg in 3 Monaten (von 68 kg auf 59 kg),
subfebrile Temperaturen,
allgemeines Schwächegefühl, Inappetenz. Variköse Beinveränderungen.

3) IMMUNDIAGNOSTIK
Klärende immundiagnostische Tests wurden nicht durchgeführt, da der Patient relativ schnell nach der Aufnahme in die Klinik verstarb.

4) SEKTIONSBERICHT

Pathologisch-anatomische Diagnose: Lupus erythematodes visceralis

a) Lupus-Vaskulitis: Koronararteriitis mit frischen, fibrinoiden Wandnekrosen, parietalen Thrombenauflagerungen und perivaskulären Zellinfiltraten, vorwiegend lymph-plasmazellig. Gleichartige, entzündliche Gefäßveränderungen in den Ösophagealarterien, Pankreasarterien, einigen Lymphknoten versorgenden und gelenknahen Arterien.

b) sog. Lupusnieren: herdförmige Schlingenverdickungen in vielen Glomeruli, sog. Drahtschlingenphänomen - zum Teil in Form von kugelartigen Lobulierungen.

c) Generalisierte Lymphknotenvergrößerungen besonders ausgeprägt inguinal, iliacal und paraaortal mit Hyperämie und ödematöser Pulpaauflockerung; Aufhellung der zellarmen Follikelzentren mit Kerntrümmern und Leukozyteninfiltrationen; in den Sinus einiger Lymphknoten LE-Zellelemente und Pseudo-LE-Zellen; Plasmazellen zum Teil mit kugeligen Eiweißeinschlüssen; vereinzelt perifollikuläre, bindegewebig-hyaline, schalenartig beginnende Vernarbungen. - Vergrößerung der Gaumentonsillen.

d) Splenomegalie: Gewicht 280 g, ausgeprägte Gefäßhyalinose und gleichartige Follikelveränderungen wie in den Lymphknoten.

e) Polyserositis: lymphozytär-plasmazelluläre Perikarditis besonders über dem Kammerseptum der Ventralregion, zum Teil mit Übergreifen auf das subepikardiale Fettgewebe; chronisch-fibrosierende Pleuritis mit flächenhaften Pleuraverwachsungen beiderseits besonders über den Lungenoberlappen.

f) Polyarthritiden (klinischen Angaben entsprechend): beginnende Deformierungen der digitalen Grundgelenke, verstrichene Kniegelenkskonfiguration besonders rechts, ausgeprägte rundzellige und dicht leukozytäre Infiltration, bindegewebige Verdikkung der Kniegelenkskapsel und der Synovia.

Subakute Herzinsuffizienz und akutes Herzversagen - vorwiegend rechtsventrikulär:

Dilatation des linken Herzventrikels, ausgeprägte Dilatation der rechten Herzkammer besonders im Ausstrombahnteil, subchronische Blutstauung und akute Stauungshyperämie der Leber, der

Milz und der Nieren, Hypostase der Lungen in den Kostovertebralpartien, akute Randteilüberblähung, Hirnödem, fleckförmige Ablassung der Stammganglien, Ekchymosierung der Magenschleimhaut.
Diabetes mellitus: multiple sog. Lochkerne in der Leber.
Adenomyomatose der Prostata.
Harnblase: sog. Balkenharnblase mit mehreren, kirschkerngroßen Divertikeln, rezidivierende Urozystitis.
Pyelonephritis, Nephrolithiasis: hirschgeweihartiges Ausgußkonkrement in der unteren Kelchgruppe der linken Niere; chronische, akut rezidivierende Pyelonephritis.
Kleiner, alter, verkalkter, tuberkulöser Primärkomplex im rechten Lungenoberlappen.

Epikrise des Sektionsberichtes:
Das bei dem 68 Jahre alten Mann in relativ kurzer Zeit progredient verlaufende polyarthritische Syndrom findet durch das komplexe Krankheitsbild des viszeralen Lupus erythematodes seine Deutung, wobei das plötzliche Herzversagen, das aus den makromorphologischen Befunden nicht eindeutig motiviert werden konnte, erklärbar wird. Die Diagnose stützt sich neben der Polyarthritis, die histologisch bestätigt wurde, auf eine Lupusvaskulitis mit eindrucksvollsten Veränderungen im Koronargebiet, auf eine Polyserositis mit akutem Herzbeutelbefall und Nierenveränderungen im Sinne von sog. Lupus-Nieren, deren charakteristische, drahtschlingenartige Glomerulumveränderungen noch nicht ausgeprägt genug sind, um das gesamte Krankheitsbild beherrschen zu können. Weitere, wegweisende Befunde sind die generalisierten Veränderungen des lymphatischen Systems: Splenomegalie, Tonsillenvergrößerung und vor allem erhebliche Lymphknotenvergrößerungen. In einzelnen Lymphknoten finden sich LE-Zellelemente, die zusätzlich weitgehende Beweiskraft haben.

Der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Arteriitis im Pankreas ist nicht bewiesen, aber zu diskutieren. Die steinbegünstigende Pyelonephritis bei vorliegender Prostataadenomyomatose ist möglicherweise durch die Stoffwechselstörung gefördert. Letztgenannte Zusatzerkrankungen haben insgesamt jedoch nur zweitrangiges Gewicht.

5) EPIKRISE

Auffällig ist die Diskrepanz zwischen der klinischen Symptomatik und den pathologisch-anatomischen Befunden, die hier in einer kurzen Gegenüberstellung herausgearbeitet werden soll:

SEKTIONSBEFUNDE	KLINIK
a) Koronararteriitis	Es fehlten die entsprechenden klinischen Zeichen einer Koronararteriitis wie Rhythmusstörungen und EKG-Veränderungen. Ein pektanginöses Syndrom trat erst prämortal auf, wäre einer zu erwartenden diabetischen Angiopathie zugeordnet worden.
b) sog. Lupusnieren	Auch hier fand man kein dazugehöriges klinisches Korrelat der nephrotischen oder vaskulären Verlaufsform einer Lupusnephropathie. Nach den Aussagen der Pathologen waren die drahtschlingenartigen Glomerurumveränderungen noch nicht ausgeprägt genug, um das gesamte Krankheitsbild beherrschen zu können.
c) Lymphknotenvergrößerungen (inguinal, iliacal, paraaortal)	Eine Hyperplasie der Lymphknoten gehört in 30 % der Fälle auch zum Krankheitsbild der cP. Klinisch ließ sich nur die inguinale Lymphknotenschwellung feststellen, die als unspezifische Begleitreaktion der entzündlichen, varikösen Beinveränderungen verstanden werden konnte.
d) Splenomegalie	Auch eine Milzvergrößerung gehört in 10 % der Fälle zu den Manifestationen der cP. Wenn sie also klinisch gefunden worden wäre, hätte man sie der cP zuordnen können.

SEKTIONSBEFUND	KLINIK
e) Polyserositis Perikarditis	Klinisch imponierte ein Perikardreiben über dem Kammerseptum entsprechend den pathologisch-anatomischen Befunden, jedoch traten keine für die Perikarditis typischen EKG-Veränderungen auf und es fehlten die charakteristischen, substernalen, präkordialen Schmerzen.
Pleuritis (chronisch fibrosierend mit flächenhaften Pleuraverwachsungen)	Die Pleuraverwachsungen mußten dazu führen, daß auskultatorisch kein pleuritisches Reibegeräusch zu erheben war. Wäre die klinische Sicherung der Perikarditis und Pleuritis gelungen, so hätten wiederum beide in das Krankheitsbild der chronischen rheumatoiden Polyarthritis gepaßt, da es möglich ist, bei ca. 30 % der cP-Fälle pathologisch-anatomisch eine unspezifische Perikarditis und Pleuritis nachzuweisen.
f) Polyarthritiden (mit Deformitäten)	Die Deformierungen der digitalen Grundgelenke sind für den viszeralen Lupus erythematodes eher atypisch, wie auch aus den von der American Rheumatism Association (ARA) erarbeiteten Klassifikationskriterien für den LED zu ersehen ist(8).

Aus der Klinik waren insgesamt sehr viel mehr Gesichtspunkte gegen als für den Lupus erythematosus disseminatus (LED) anzuführen. Das Alter der Erstmanifestation, das Geschlecht, das Fehlen der charakteristischen Hautveränderungen, das Fehlen einer typischen, klinisch nachgewiesenen Herz- und Nierenbeteiligung und eine zeitweilige Leukozytose ohne leukopenische Zwischenphasen ließen einen echten viszeralen Lupus erythematodes

zunächst für die engere Differentialdiagnose gar nicht zu, zumal die klinischen Erscheinungen durch andere objektivierte Ergebnisse sehr viel naheliegender begründet werden konnten:

Das polyarthritische Syndrom schien in seiner schweren Ausprägung für sich zu stehen und ließ sich mit seinen Deformitäten und in extrem hohen Titern nachgewiesenen Rheumafaktoren viel eher als chronische rheumatoide Polyarthritis (progredient-chronische Polyarthritis, cP) deuten. Eine Lymphknotenhyperplasie, eine unspezifische Perikarditis und Pleuritis finden sich als extraartikuläre Manifestationen auch bei diesem Krankheitsbild. Zusätzlich ließen sich die mäßiggradige, hypochrome, normozytäre Anämie, die hohe Blutsenkung, der Gewichtsverlust, die subfebrilen Temperaturen und das schlechte Allgemeinbefinden mühelos der cP zuordnen.

Die koronaren Gefäßveränderungen mußten bei einem manifesten Diabetiker viel naheliegender als Ausdruck einer diabetischen Vasopathie gedeutet werden. Pyelonephritische Veränderungen wurden durch bakteriologische und röntgenologische Befunde belegt und sind wahrscheinlich Folge einer aufsteigenden Infektion, die durch die Prostatavergrößerung begünstigt wurde. Der obligate Resistenzverlust des Diabetikers mußte klinisch zunächst für eine primäre Infektkomplikation sprechen, auch dies wieder im Hinblick auf die temporäre Leukozytose.

Auch nach ARA-Klassifikationskriterien sind klinisch nicht die Bedingungen für die Diagnose des LED erfüllt. Das im Vordergrund stehende polyarthritische Syndrom mit Gelenkdeformitäten ist, wie schon betont wurde, nach diesen Richtlinien eigentlich nicht charakteristisch für den LED. Von den 14 geforderten ARA-Manifestationen waren klinisch ausschließlich 2 gegeben, nämlich die Polyarthritis in dazu noch atypisch schwerer Ausprägung und die nicht eindeutig gesicherte Perikarditis. Immundiagnostische Tests auf LE-Zellen und antinukleäre Faktoren konnten wegen des plötzlichen, letalen Ausgangs des Krankheitsverlaufes nicht durchgeführt werden. Aber auch mit eventuell gelungenem, positivem LE-Zell-Nachweis hätte nach der American Rheumatism Association mit 3 erfüllten ARA-Kriterien nicht die Berechtigung bestanden, einen LED zu diagnostizieren, zumal bei

malignen Verlaufsformen der cP ebenfalls LE-Zellen und antinukleäre Antikörper nachgewiesen werden können. Nur der Nachweis von Antikörpern gegen native Doppelstrang-DNS, der damals labortechnisch noch nicht durchzuführen war, gilt nach den Angaben neuster Literatur (107, 108, 116) als hochspezifisch für den LED und mit seiner Hilfe wäre es gelungen, trotz der Atypie der klinischen Symptomatik einen LED zu belegen und ihn gegen die cP abzugrenzen (116), was klinisch manchmal große Schwierigkeiten bereiten kann.

Das vorliegende klinische Beispiel zeigt, wie sehr klinische Einzelsymptome vom lehrbuchmäßigen Bild des LED abweichen können und wie große Schwierigkeiten einer differentialdiagnostischen Klärung entgegenzustehen vermögen, die einerseits durch Überlagerung mit anderen Krankheitsbildern ähnlicher Symptomatologie und andererseits durch die Diskrepanz zwischen klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden bedingt sind. In diesem Zusammenhang wird deutlich, wie wichtig immundiagnostische Untersuchungen für die Klärung atypischer Fälle sind.

Es sollte sogar erwogen werden, bei Vorliegen eines polyarthritischen Syndroms durch entsprechende immunologische Tests (siehe Tabelle 5, 2 auf der Seite 134) grundsätzlich einen viszeralen Lupus erythematodes auszuschließen.

K l i n i s c h e s B e i s p i e l III 65 Jahre, weiblich

In dem jetzt anstehenden klinischen Beispiel III wird ein symptomatischer Erythematodes (Lupus-erythematodes-Syndrom, LE-Syndrom) nach erfolgter Behandlung mit Hydantoinderivaten (Antiepileptika) vorgestellt, um zu zeigen, daß völlig andersartige pathogenetische Vorgänge zu erythematodesartigen Symptomen führen können. Nun liegt eine oligosymptomatische Verlaufsform des LE-Syndroms in unserem Beispiel vor. Es muß aber betont werden, daß dieser arzneimittelinduzierte, symptomatische Erythematodes das Gepräge eines LED mit typischen, viszeralen Organmanifestationen erhalten kann (43, 45). Er unterscheidet sich nur dadurch von dem echten LED, daß alle Symptome nach Absetzen des verantwortlichen Medikamentes voll reversibel sind (39, 41, 42, 44) und es somit ein Kunstfehler wäre, immunsuppressiv zu behandeln. Außerdem treten keine Antikörper gegen native DNS auf.

1) ANAMNESE

a) Familienanamnese

Sie ist nicht sehr auffällig. Der Vater des Patienten starb an Krebs. Insbesondere bestehen keine Hinweise auf eine besondere Erkrankungsdisposition.

b) Eigenanamnese

	Kinderkrankheiten: Scharlach, Masern.
1924	also mit 17 Jahren angeblich Tumor im Unterbauch gehabt; nähere Angaben konnte die Patientin nicht machen.
Seit 1968	ist eine Aortenstenose bekannt, die mit überwiegender Wahrscheinlichkeit mit dem im Kindesalter erworbenen Scharlach in pathogenetischem Zusammenhang steht und als Folge einer streptokokkeninduzierten Endokarditis entstanden sein dürfte. Herzsymptomatik: pektanginöse Beschwerden; Belastungsdyspnoe und Beinödeme als Zeichen einer Herzinsuffizienz. Therapie: Digitalispräparate.
1970	Digitalisüberdosierung: Erbrechen, Augenflimmern.

Fortsetzung der Eigenanamnese:

Januar 1972 — Zunahme der Belastungsdyspnoe, die häufig von Angst- und Beklemmungsgefühlen begleitet wurden.

April 1972 — 14 Tage vor der Aufnahme in die Klinik entwickelte sich eine Bronchopneumonie mit 40°C Fieber und blutigem Auswurf, begleitet von Durchfällen und Erbrechen. Zusätzlich trat eine allergische Reaktion gegen Penicillin auf.
2 Tage vor der Klinikeinweisung kam es zu einem generalisierten Krampfanfall, ein anderes Mal wurde die Patientin kurz nach dem morgendlichen Erwachen plötzlich besinnungslos.

2) KLINISCHE SYMPTOMATIK

Die Patientin wurde Anfang Mai 1972 in das Krankenhaus aufgenommen und verblieb dort bis Mitte Juli 1972.

A) Krampfleiden

Es fanden sich erhebliche EEG-Veränderungen.
EEG-Befund vom 17.5.72: Dysrhythmisches EEG mit Zeichen einer mittelschweren Allgemeinveränderung, Hinweise auf eine subkortikale Läsion und eine erhöhte zerebrale Anfallsbereitschaft.
EEG-Befund vom 14.6.72: Deutliche Besserung gegenüber der Voruntersuchung, kein Hinweis auf allgemeine oder umschriebene Veränderungen der hirnelektrischen Aktivität.
Die EEG-Alterationen hatten also offensichtlich mehr transitorischen Charakter. Dennoch wurde anfänglich mit Antiepileptika behandelt, die die Wirksubstanz Diphenylhydantoin enthielten.

Nach 14 Tagen dieser Therapie entwickelte sich ein klassischer, symptomatischer Erythematodes mit einem makulösen Erythem in der für den Erythematodes typischen zentrofazialen Region und im Gebiet des Unterarms und Ellenbogens, mit positivem LE-Faktor und massiver Eosinophilie. 4 Tage nach Absetzen dieser Antiepileptika verschwanden das Erythem, der LE-Faktor und die Eosinophilie. Das Auftreten eines solchen LE-Syndroms nach Verabreichung von Hydantoinderivaten ist in der Literatur oft beschrieben worden (39 - 45). Eine allergische Diathese ist bei Patientin ohnehin bekannt, denn sie zeigte auf Penicillin und

jodhaltige Präparate eine allergische Reaktion.

B) Herzsymptomatik

1) Aortenstenose

Auskultation: holosystolisches Austreibungsgeräusch über dem ganzen Herzen mit punctum maximum über der Aortenklappe und mit Fortleitung in die Karotiden.

Röntgen: linksverbreitertes, aortal konfiguriertes Herz; zusätzlich zentrale und periphere Lungenstauung.

EKG: Zeichen einer Linkshypertrophie und vorwiegend linksventrikulärer Repolarisationsstörungen im Sinne einer schweren Linksschädigung; Hinweise für einen alten supraapikalen Vorderwandinfarkt.

2) Herzinsuffizienz

Die Belastungs- und Ruhedyspnoe, die Beinödeme und die röntgenologisch gesicherte Lungenstauung sind Zeichen einer Herzinsuffizienz.

3) Koronarinsuffizienz

Im Rahmen der durch die Aortenstenose ausgelösten Linksherzhypertrophie kam es gelegentlich zu einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot und damit zu pektanginösen Beschwerden. Auch im EKG waren Hinweise für eine Koronarinsuffizienz zu finden.

4) Gelegentlich auftretende paroxysmale Tachykardien.

C) Bronchopneumonie

Mit dem Husten, dem Auswurf, dem plötzlich hohen Fieber bis 40°, den auskultatorisch links- und rechtsbasal und im linken Mittel- u. Unterfeld festgestellten, mittelblasigen Rasselgeräuschen und dem röntgenologischen Thoraxbefund waren klare Belege für eine Bronchopneumonie gegeben.

Röntgenbefund: Zeichen für eine zentrale und periphere Lungenstauung; Zeichnungsvermehrung in beiden Unterfeldern, wobei es sich bei entsprechender Klinik um den Ausdruck einer Pneumonie handeln könnte.

D) Leberzirrhose

Die Leber war hart u. vergrößert, eine Splenomegalie nicht sicher feststellbar. Mit dem Palmarerythem und den im distalen

Ösophagus röntgenologisch gesicherten Varizen waren jedoch Hinweise für eine Leberzirrhose gegeben, wenn auch anamnestisch keine Ursachen für eine Leberschädigung bekannt wurden und die histologische Bestätigung fehlt.

3) IMMUNDIAGNOSTIK

a) Schwere Dysproteinämie mit breitbasiger Vermehrung der Gammaglobuline auf 31 rel.% aufkosten der Albumine, die mit 45rel% stark vermindert waren.

b) Signifikante Vermehrung der 7S-Gamma-A-Immunglobuline bei auffallend niedriger Gamma-G-Immunglobulinfraktion (Gamma-A 750 mg%, Gamma-G 150 mg%)

Das wäre eine Konstellation, wie sie am ehesten der Aortenstenose zukommt oder eben einem Tumor, jedenfalls nicht einem viszeralen Lupus erythematodes, bei dem typischerweise die 7S-Gamma-G-Immunglobuline vermehrt sind (siehe Seite 134).

c) Es gelang der Nachweis des LE-Faktors im Antiglobulinkonsumptionstest in 2 Stufen. Nach Absetzen der Diphenylhydantoinpräparate (Phenhydan, Zentropil) , also mit dem Wegfall des antigenen Reizes konnten keine zirkulierenden LE-Faktoren mehr nachgewiesen werden.

4) EPIKRISE

Das mögliche Auftreten eines LE-Syndroms nach Hydantoinderivaten ist in der Literatur hinreichend bekannt (39 - 45), daneben kann es auch durch eine große Anzahl anderer Medikamente wie Hydralazin, Reserpin, Trimethadon, Isoniazid, Procainamid etc. hervorgerufen werden (40).

Wie schon erwähnt wurde, kann dieser symptomatische Erythematodes verschiedene Schweregrade annehmen, die angeblich von der Dosis des auslösenden Medikamentes und von der Dauer seiner Verabreichung abhängen sollen (42, 44). So wurde eine oligosymptomatische Verlaufsform des LE-Syndroms mit typisch schmetterlingsförmigem Erythem, Leukopenie, positivem LE-Zellphänomen, Temperaturschüben und hoher Senkung beschrieben (39, 43), wie sie in unserem klinischen Beispiel III auch vorliegt, man findet in der Literatur aber auch Hinweise auf eine schwere Form des LE-Syndroms, das die Prägung eines viszeralen Lupus erythematodes erhalten kann (43, 44): Mit schmetterlings-

förmigem, fazialem Hautexanthem, Lupusnephropathie, Peri- und Myokarditis, Pleuraergüssen, Arthritis, Lymphknotenschwellungen, positivem LE-Zellphänomen, Leukopenie und Anämie sind verblüffende Übereinstimmungen mit dem echten viszeralen Lupus erythematodes gegeben, so daß eine klinische Abgrenzung nahezu unmöglich erscheint. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß unabhängig von dem Schweregrad des LE-Syndroms sämtliche Manifestationen nach Absetzen des verantwortlichen Medikamentes reversibel sind, bei der oligosymptomatischen natürlich sehr viel schneller als bei der schwereren Verlaufsform (43, 44), die gelegentlich zu Defektheilungen führen kann.

Im vorliegenden klinischen Beispiel verschwanden das lupusähnliche Exanthem und die LE-Faktoren 4 Tage nach Absetzen der hydantoinhaltigen Antiepileptika, also nach Wegfall des antigenen Reizes. Das Auftreten der LE-Faktoren hat hier also nur passageren Charakter und ist nicht spezifisch für den LED.

Dieses LE-Syndrom unterscheidet sich von dem echten LED durch drei Merkmale, nämlich durch eine völlig andersartige Pathogenese, einen in der Regel oligosymptomatischen Verlauf und eine bedeutend bessere Prognose.

Es ist auf jeden Fall wichtig, in gewissenhafter Weise zu prüfen, ob es sich beim klinischen Beispiel III etwa um einen LED mit epileptischen Früherscheinungen handeln könnte oder ob doch nur ein Krampfleiden mit nachfolgendem LE-Syndrom durch die Therapie mit Hydantoinderivaten vorliegt. Nach den Richtlinien der American Rheumatism Association (ARA) sind nur 3 Kriterien erfüllt, nämlich das Hautexanthem, der Krampfanfall und der LE-Faktor, die nicht ausreichen, um die Diagnose eines viszeralen Lupus erythematodes zu stellen. Es fehlen andere für den LED nahezu obligate Organmanifestationen wie die der Nieren, Gelenke, Lymphknoten, Muskulatur und des Herzens. Die Organveränderungen, die unser Beispiel bietet, nämlich die Aortenstenose, die Bronchopneumonie und die Leberzirrhose sind gänzlich atypisch für den LED. Die Aortenstenose hat mit überwiegender Wahrscheinlichkeit einen pathogenetischen Zusammenhang mit dem im Kindesalter erworbenen Scharlach und dürfte also streptokokkenabhängig entstanden sein, ist also Folge einer rheumatischen Endokarditis. - Die für den Lupus erythematodes

charakteristische Endokarditis LIBMAN-SACKS führt in der Regel nicht zu Klappenveränderungen, sondern nur zu diskreten verrukösen Alterationen. Pneumonien ohne Erregernachweis kommen als perivaskuläre Infiltrate beim Lupus erythematodes vor, lobäre Pneumonien oder Bronchopneumonien sind dagegen Komplikationen und nicht Manifestationen des LED. Auch eine Leberzirrhose gehört in der Regel nicht zum Krankheitsbild des LED, denn für den Erythematodes sind fokale Hepatitisformen mit histologisch gesicherter Sternzellaktivität und allenfalls blander Fibrose typisch.

Es wurden nur 3 Kriterien der American Rheumatism Association für erfüllt gehalten, nämlich das Hautexanthem, der Krampfanfall und der Nachweis antinukleärer Faktoren. Unter Anlegung extrem kritischer Maßstäbe müssen auch diese 3 Kriterien in Frage gestellt werden:

Das Hautexanthem war zwar in typischer Weise zentrofazial ausgeprägt, aber sehr viel schneller reversibel, als man beim typischen LED beobachtet; hier halten sich die Hautveränderungen oft über Jahre. - Der Krampfanfall kann bei einer immerhin 65 jährigen Patientin mit einem gesicherten Herzklappenfehler Folge einer Mikroembolie gewesen sein oder Ausdruck eines degenerativen Gefäßgeschehens. - Schließlich ist ungesichert, weil eben damals noch keine entsprechenden Methoden zur Verfügung standen, ob die nachgewiesenen antinukleären Faktoren auch gegenüber Doppelstrang-DNS aktiv waren oder nicht.

Aus dieser extrem kritischen Sicht muß die Diagnose eines echten viszeralen Lupus erythematodes klar verneint werden. Es handelt sich um ein medikamentös induziertes, reversibles, lupusähnliches Syndrom.

Klinisches Beispiel IV

60 Jahre, männlich

Im klinischen Beispiel IV wird eine sog. lupoide Hepatitis, eine Sonderform der chronisch-aggressiven Hepatitis, vorgestellt. Die bei diesem Krankheitsbild zu erhebenen serologischen Befunde stimmen zum Teil mit denen überein, die für den viszeralen Lupus erythematodes charakteristisch sind:

Es lassen sich antinukleäre Faktoren und oft auch ein positives LE-Zellphänomen nachweisen. Diese antinukleären Autoantikörper sind hier nur ein Symptom der schweren, chronischen Entzündung im Bereich der Leber, nicht aber Beweis für den Erythematodes. Gerade hier kommt zum Ausdruck, daß diese Antikörper - mit Ausnahme derjenigen gegen Doppelstrang-DNS - nicht als sicherer Hinweis für den LED in jedem Fall gelten können, ja es ist bedauerlich, daß man wegen dieses serologischen Phänomens eine Krankheitsbezeichnung gewählt hat, die das Wort "Lupus" in Form der "lupoiden" Entzündung enthält und damit irreführen könnte. Es ist wichtig hervorzuheben, daß die sog. lupoide Hepatitis nichts mit dem Lupus erythematodes visceralis zu tun hat. Die Leberveränderungen beim Erythematodes zeigen im Gegensatz zur lupoiden Form der chronisch-aggressiven Hepatitis niemals eine Progressionstendenz und führen allenfalls zu einer blanden Fibrose, in keinem Fall jedoch zu einer Zirrhose.

Hier wird deutlich, daß die allein positive Serologie ohne Vorhandensein der typischen Organmanifestationen des LED nicht dazu berechtigt, die Diagnose eines viszeralen Lupus erythematodes zu stellen.

1) ANAMNESE

a) Familienanamnese

Es bestehen keine Hinweise auf eine besondere Erkrankungsdisposition.

b) Eigenanamnese

Zunächst soll eine anamnestische Übersicht über die Entwicklung der vorliegenden Lebererkrankung gegeben werden und erst danach wird auf die weiteren anamnestischen Angaben eingegangen.

1943 Beginn einer infektiösen Hepatitis, die bis 1945 immer wieder exazerbierte. Wegen der äußeren Umstände konnte keine konsequente Behandlung durchgeführt werden. Der Patient mied Alkohol und hielt eine gewisse Diät ein. Symptomatologie: Antipathie gegen Fett, abwechselnd helle und dunkle Stühle, bräunlicher Urin und gelegentlich Oberbauchbeschwerden.

1960 Schmerzen in der Gallen-Leber-Gegend zwangen zum Klinikaufenthalt. Laparoskopischer und histologischer Befund: chronische Hepatitis. Beginn einer intensiven Therapie. Bis 1963 keine neuen Rezidive.

1963 Erneute Exazerbation der Hepatitis. Histologischer Befund: chronisch-aggressive Hepatitis, Übergang in eine Zirrhose. In der Folgezeit wurde mehrfach eine Infusionstherapie durchgeführt.

1967 Nachweis antinukleärer Faktoren im Serum.
Außerdem fand man im Magensekret LE-Zellen.
Histologischer Befund der Magenschleimhaut:
dichte, diffuse Infiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen und eosinophilgekörnten Leukozyten.
Die häufige Begleitgastritis bei der "lupoiden" Hepatitis ist bekannt.

Allgemeine Anamnese

Kinderkrankheiten: Masern, Mumps.

1928 Gonorrhoe, die aber voll ausheilte und niemals rezidivierte.

1932 Eitrige Sinusitis frontalis, die mit einer Stirnhöhlenoperation behandelt werden mußte; danach jedoch keine Rezidive.

Seit 1946 ischialgieforme Reizerscheinungen.

1965 Auftreten einer flüchtigen Episkleritis und eines Zervikalsyndroms. Eine rheumatische Ätiologie konnte nicht nachgewiesen werden.

Seit 1967 kam es zu rheumatischen Gelenkbeschwerden:
Zuerst an den Fußgelenken, danach an den Kniegelenken und schließlich an den Hand- und den Fingergelenken traten rezidivierend Schwellungen auf, die von Fieberschüben und dreistelligen Blutsenkungswerten begleitet wurden.

2) KLINISCHE SYMPTOMATIK

A) Chronische Hepatitis lupoider Prägung

Die Leber war in der Medioklavikularlinie rechts um mindestens 4 Querfinger vergrößert und verhärtet palpabel.
Zur Zeit der klinischen Untersuchung im Oktober 1971 ergaben die Laborwerte zwar keine Hinweise auf eine Aktivität des pathologischen Prozesses, aber durch wiederholt bestätigte laparoskopische und histologische Befunde steht außer Frage, daß hier eine chronische Hepatitis lupoider Prägung mit Tendenz zur Zirrhoseentwicklung vorliegt; "lupoider Prägung" deshalb, weil 1967 antinukleäre Faktoren im Serum nachgewiesen wurden.
Zeichen für eine portale Hypertension wie Ösophagusvarizen, Splenomegalie oder Aszites fanden sich nicht.

B) Chronische Begleitgastritis

Histologisch wurde die Gastritis 1967 gesichert.
Mit dem deutlichen Druckschmerz in der epigastrischen Region und dem Röntgenbefund waren auch bei der jetzigen klinischen Untersuchung Hinweise für eine Gastritis gegeben.

C) Gelenkrheumatische Erscheinungen

Massive Schwellung des rechten Handgelenkes mit Bewegungseinschränkung und deutlichen Schmerzen bei passiver und aktiver Bewegung, geringere Schwellungen der Gelenke im Bereich des Zeigefingers und des kleinen Fingers der rechten Hand.
Röntgenbefund: kleinzystische Aufhellung im distalen Bereich der Mittelphalanx des rechten Zeigefingers, der keine wesentliche Bedeutung zuzumessen ist; sonst keine pathologischen

Veränderungen.
Rheumafaktoren ließen sich weder im Waaler-Rose- noch im Latex-gamma-Test nachweisen.

D) Herzbefund

EKG: geringgradige Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung, geringfügige Störung der Erregungsrückbildung entsprechend einer geringfügigen koronaren Durchblutungsstörung.

Die klinischen und röntgenologischen Untersuchungen ergaben sonst keinerlei pathologische Veränderungen im Herzbereich.

E) Nierenbefund

Weder labortechnische noch klinische oder röntgenologische Befunde erbrachten Hinweise auf einen pathologischen Prozeß im Bereich der Niere.

F) Wirbelsäulenveränderungen , röntgenologisch gesichert:

a) Halswirbelsäule

Schwere Osteochondrose und Spondylosis deformans mit Uncovertebralarthrose bei C 3 bis C 7; in den gleichen Segmenten fand sich auch eine Spondylarthrose.
Diese Alterationen erklären hinreichend das anamnestisch angegebene Zervikalsyndrom.

b) Brustwirbelsäule

Linkskonvexe Skoliose, verstärkte Kyphose, Osteochondrosis, Spondylosis deformans und Zeichen für einen alten Morbus Scheuermann.

c) Lendenwirbelsäule

Rechtskonvexe Torsionsskoliose, Osteochondrosis und Spondylosis deformans besonders im Bereich von L 3 bis L 5.
Diese Veränderungen bieten eine Erklärung der gelegentlich auftretenden ischialgieformen Beschwerden.

G) Normochrome Anämie mit einem Hämoglobin von 11,1 g%, 3,5 Millionen Erythrozyten pro cmm und einem Hb_E von 32,0 %.

H) Allgemeine Symptomatik

Extrem beschleunigte Blutsenkung von 116/124,
Gewichtsverlust von 15 Pfund in den letzten 2 Jahren,
gelegentliche Fieberschübe, schlechtes Allgemeinbefinden.

3) IMMUNDIAGNOSTIK

a) Schwere Dysproteinämie mit exzessiver Vermehrung der Alpha- und Gamma-Globuline aufkosten der Albumine (Alpha 1 = 7 rel.%, Alpha 2 = 16 rel.%, Beta = 13,5 rel.%, Gamma-Globuline=27 rel.% Albumine = 36,5 rel.%) im Rahmen der schweren Entzündung.
b) Quantitative Bestimmung der Immunglobuline:
Signifikante Vermehrung der 7S-Gamma-A-Immunglobuline und eine relative Vermehrung der 7S-Gamma-G-Immunglobuline (Ig A = 510 mg/100 ml, Ig G = 1500 mg/100 ml).
c) Breitbasig vermehrtes Coeruloplasmin.
d) Antinukleäre und antizytoplasmatische Autoantikörper konnten im Gegensatz zu früheren Untersuchungen nicht zur Darstellung gebracht werden. Die Nachweise bei früherer Gelegenheit sind jedoch objektiv richtig, so daß zumindest hinsichtlich des transitorischen Auftretens der LE-Faktoren und sogar der LE-Zellen kein Zweifel sein kann.
e) Ein Komplementverbrauch war nicht festzustellen, sondern ein erhöhter Komplementspiegel im Serum von 280 mg/100 ml, möglicherweise eine reaktive Mehrbildung nach Verbrauch durch eine Immunopathie.
f) Wichtig ist es hervorzuneben, daß auch die für den LED hochspezifischen Auto-Antikörper gegen Doppelstrang-DNS nicht nachgewiesen werden konnten.

4) EPIKRISE

Durch den Nachweis von antinukleären Faktoren im Serum und von LE-Zellen im Magensekret in Verbindung mit der vorliegenden Arthritis ist die Frage entstanden, ob es sich bei unserem klinischen Beispiel IV um eine abortive Verlaufsform des Erythematodes handeln könnte. Jedoch sind von der Klinik her sehr viel mehr Gesichtspunkte gegen als für den Lupus erythematodes anzuführen:
Das Fehlen der charakteristischen Hautveränderungen, der für den LED nahezu obligaten Nierenbeteiligung, der Endokarditis vom Typ LIBMAN-SACKS, der häufigen Beteiligung der serösen Häute, Lymphknoten, Muskulatur und des Nervensystems und die fehlende Leukozytopenie genügen, um die Diagnose des viszeralen Lupus erythematodes trotz positiver Serologie auszuschließen.

Auch nach den ARA-Klassifikationskriterien sind nicht die Voraussetzungen für die Diagnose des LED erfüllt (8). Mit dem positiven LE-Zellphänomen bzw. den antinukleären Faktoren und der Arthritis sind nur 2 der 14 Kriterien gegeben.

Wir wissen heute, daß antinukleäre Auto-Antikörper nicht mehr, entgegen früherer Lehrmeinung, als spezifisch für den viszeralen Lupus erythematodes aufzufassen sind. Krankheitsspezifisch sind nur Auto-Antikörper gegen Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure (DNS) (107, 108, 116), die im vorliegenden klinischen Beispiel nicht zur Darstellung gebracht werden konnten. Antinukleäre Faktoren und auch das LE-Zellphänomen können bei einer Reihe anderer Erkrankungen vorkommen. Voraussetzung ist nur, daß das allergisierende oder sensibilisierende Geschehen genügend lange Zeit andauert. So lassen sich antinukleäre Antikörper (46 - 50, 53, 55, 63, 220) und LE-Zellen (46, 47, 53, 220) bei der schweren Verlaufsform einer seropositiven rheumatoiden Polyarthritis und bei der sog. lupoiden Hepatitis, einer Sonderform der chronisch-aggressiven Hepatitis, nachweisen. Hier sind beide Autoimmunphänomene nur ein Symptom der schweren, chronischen Entzündung, folglich können sie nicht mehr als Beweis für LED gelten.

Es sprechen alle histologischen, serologischen und klinischen Fakten dafür, daß es sich in unserem Beispiel um eine solche "lupoide" Hepatitis handelt:

Wiederholt bestätigte laparoskopische und histologische Befunde besagen, daß mindestens seit 1963 eine chronisch-aggressive Hepatitis mit zirrhotischen Umbautendenzen vorliegt. Allerdings wurde schon 1943 die Hepatitis erworben, die dann bis 1945 mehrfach exazerbierte. Ob auch in dieser Zeit schon eine chronisch-aktive Hepatitis vorlag, wurde histologisch nicht gesichert. Im Jahr 1967 gelang dann der Nachweis von antinukleären Faktoren im Serum und LE-Zellen im Magensekret, weshalb man ab diesem Zeitpunkt von "lupoider" Hepatitis sprach. Diese Bezeichnung "lupoid" will nicht etwa eine Beziehung zum viszeralen Lupus erythematodes herstellen, bei dem die Leberbeteiligung niemals in eine Zirrhose übergeht, sondern sie wurde bedauerlicherweise nur wegen des Auftretens dieser antinukleären

Faktoren eingeführt. Diese sog. lupoide Hepatitis ist vom viszeralen Lupus erythematodes klar abzugrenzen (47, 54).

Die serologischen Ergebnisse wie die schwere Dysproteinämie mit exzessiver Vermehrung der Gammaglobuline (46, 47, 62), die Erhöhung der 7S-Gamma-G-Immunglobulin-Konzentration (46, 55, 63), der fehlende Nachweis der für den LED hochspezifischen Antikörper gegen Doppelstrang-DNS und der Antikörper gegen zytoplasmatische Antigene verschiedener Gewebe wie Niere, Gefäße und Herz gehören zum Krankheitsbild der sog. lupoiden Hepatitis. (Zu den Abgrenzungskriterien und Gemeinsamkeiten des LED und der lupoiden Hepatitis siehe die Tab.V, 4 auf der Seite 86)

Neben den histologischen und serologischen Untersuchungsergebnissen lassen sich auch die extrahepatischen Manifestationen, nämlich die chronische Gastritis und die Arthritis (46, 53) dem klinischen Bild der lupoiden Hepatitis als Begleitphänomene zuordnen. Auch die klinische Allgemeinsymptomatik der dreistelligen Senkung, des Gewichtsverlustes, der Fieberschübe und des schlechten Allgemeinbefindens gehört zu dieser Erkrankung.

Die geringfügigen EKG-Veränderungen dürften dagegen Folge altersentsprechender Koronargefäßalterationen sein. Die röntgenologisch gesicherten, degenerativen Wirbelsäulenveränderungen sind als völlig eigenständig aufzufassen und zum Teil Folge eines alten Morbus Scheuermann und der durch die Skoliose begünstigten Fehlbelastung. Sie erklären hinreichend das Zervikalsyndrom und die gelegentlich auftretenden ischialgieformen Beschwerden. Die Genese der normochromen Anämie bleibt unklar, sie ließe sich aber mit einiger Wahrscheinlichkeit ebenfalls auf die lupoide Hepatitis beziehen (54).

Zusammenfassend kann man also sagen, daß an dem Vorliegen einer chronisch-aggressiven Hepatitis lupoider Prägung kein Zweifel besteht und daß sich ein viszeraler Lupus erythematodes allein schon aufgrund der fehlenden viszeralen Manifestationen ausschließen läßt. Während das klinische Beispiel II gezeigt hat, daß die Klinik zur Erkennung abortiver LED-Verlaufsformen oft der Hilfestellung der Immundiagnostik bedarf, wird hier deutlich, daß eine positive Serologie allein nicht aus-

reicht, einen viszeralen Lupus erythematodes zu diagnostizieren.

Weitere Kriterien zur immunologischen Beurteilung der lupoiden, chronisch-aggressiven Hepatitis in Gegenüberstellung zum LED sind in der Epikrise des folgenden klinischen Beispieles enthalten (S. 86).

K l i n i s c h e s B e i s p i e l V

17 Jahre, weiblich

Wie im klinischen Beispiel IV handelt es sich um eine lupoide chronisch-aggressive Hepatitis, nur verläuft sie hier weit bösartiger, so daß die Patientin 17-jährig an einem Leberversagen stirbt. - Als Ausdruck der schweren, chronischen, autoimmunologischen Prägung kommt es hier zu einer Vielzahl serologischer Phänomene, die noch eindrucksvoller als im vorigen Beispiel verblüffende Übereinstimmungen mit dem viszeralen Lupus erythematodes aufweisen:

Mit der hochgradigen Gammaglobulinvermehrung, der Erhöhung insbesondere der 7S-Gamma-G-Immunglobulinkonzentration, den positiven Rheumafaktoren, dem zeitweise verminderten Komplementspiegel, vor allem aber mit dem Nachweis von antinukleären Faktoren und des LE-Zellphänomens liegen Untersuchungsergebnisse vor, die auf einen Erythematodes hinweisen, aber auch bei der sog. lupoiden Hepatitis gefunden werden (46 - 50, 53, 55, 62, 63). Die zusätzlich auftretende Panzytopenie, die Arthritis und Myokarditis scheinen wie im klinischen Beispiel I als Manifestationen des viszeralen Lupus erythematodes zu imponieren und die positive Serologie zu bestätigen. Es soll gezeigt werden, wie es dennoch gelingt, einen LED auszuschließen.

Im Zuge der extremen Autosensibilisierung kommt es außerdem zur Entwicklung einer symptomatischen Paraproteinose vom Typ Ig G, wie sie in der Literatur bei chronisch entzündlichen Prozessen im Bereich des Leberparenchyms auch schon beschrieben wurde (57, 59, 60, 61). Ein solcher Befund gehört sonst regelmäßig zum Plasmozytom.

1) ANAMNESE

a) Familienanamnese

Sie ist unauffällig und weist auf keine besondere Erkrankungsdisposition hin.

b) Eigenanamnese

Kinderkrankheiten: Masern, Mumps

1958 Mit 4 Jahren wurde die Patientin tonsillektomiert.

1965 Nach einem Bienenstich am Hals kam es zum Anschwellen des Gesichts und der Kopfhaut. Bei einem späteren, erneuten Insektenstich entwickelten sich Gelenkbeschwerden, stark juckende Hautveränderungen und hochgradiges Fieber von 40°C. Diese anamnestischen Angaben deuten auf eine hyperergische Reaktionslage hin.

1966 Unterschenkelbruch anläßlich eines Sportunfalls.

1967 Appendektomie.

Sept.1968 Klinikaufnahme wegen eines generalisierten Ikterus und abdomineller Beschwerden.
Laparoskopisch und histologisch wurde eine chronisch-aggressive Hepatitis mit zirrhotischen Umbautendenzen gesichert. Wichtige Laborergebnisse: 4,6 mg% Bilirubin, 135 mU SGOT, 97 mU SGPT, schwere Dysproteinämie mit 43 rel.% Gammaglobulin, dementsprechend hohe Senkung von 135/142. Der Gerinnungsstatus zeigte Veränderungen im Sinne eines Leberparenchymschadens: Quick 47 %.
Nachweis von LE-Zellen im Blut und von Rheumafaktoren. Aufgrund dieses Befundes sprach man schon damals von "lupoider" Hepatitis. Therapie: D-Penicillamin

Juli 1969 Rechtsseitige, virale Bronchopneumonie mit Begleitmyokarditis (Erreger: Coxsackie)
Symptomatik: trockener Husten, 40°C Fieber, typische Diskrepanz zwischen negativem auskultatorischen Befund und positivem Röntgenbefund, der eine pneumonische Anschoppung des rechten Untergeschosses aufwies. Herzbefund: Tachykardie mit einem Dreitaktrhythmus i. S. eines Galopps, mesosystolisches Geräusch über der Aorta, EKG: diffuse Repolarisationsstörungen vom Typ des Innenschichtschadens.

Histologie eines Leberpunktates: chronisch dystrophische Hepatitis mit zirrhotischem Umbau.
Laborwerte wie gehabt, nur Verschlechterung des Gerinnungsstatus: Quickwert 33 %, Faktor II 30 %, Faktor V 46 %, Faktor VII 34 %.

Juli 1969 Die Therapie mit D-Penicillamin wurde wegen der aufgetretenen Bronchopneumonie und Myokarditis abgebrochen. Vermutlich als Nebenwirkung dieser Behandlung traten Blutbildveränderungen auf:
normochrome Anämie mit 9,9 g% Hämoglobin, 3,43 Mill. Erythrozyten und einem Hb_E von 28,6 pg;
Thrombozytopenie mit 140 000 Thrombozyten pro cmm;
Leukozyten im Normbereich.

Okt. 1970 Wegen einer Exazerbation der chronisch-aggressiven Hepatitis erneute Klinikaufnahme.
Befunde: 280 mU SGOT, 170 mU SGPT; Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, derbe Konsistenz, Ikterus; Veränderungen des Blutbildes: Leukozytopenie von 2800 Leukozyten pro cmm, jedoch keine Anämie und Thrombozytopenie mehr; bei Entlassung aus der Klinik lagen auch die Leukozyten wieder im Normbereich.
Therapie: Kortikosteroide. Seit diesem Zeitpunkt erhielt die Patientin laufend Kortikoidpräparate, weil sie sich offensichtlich hemmend auf die Aktivität der Hepatitis auswirkten.

Sept. 1971 Ein neuer, schwerer Schub der Hepatitis zwang die Patientin wieder zum Krankenhausaufenthalt. Verschlimmert wurde das Krankheitsbild durch wechselnde Gelenkbeschwerden und ein Rezidiv der Myokarditis.
Herzbefund: auskultatorisch stark wechselnde Geräusche, im EKG ausgeprägte Erregungsrückbildungsstörungen, röntgenologisch beidseits dilatiertes Herz mit erheblicher Größenzunahme und verstrichener Herztaille. Die Herzgröße bildete sich später zurück.
Leberwerte wie bisher hochpathologisch.
Blutbild: Leukozytopenie von 3400 Leukozyten pro cmm, leichte Anämie, Thrombozyten im Normbereich.

2) KLINISCHE SYMPTOMATIK (Klinikaufnahme im Januar 1972)

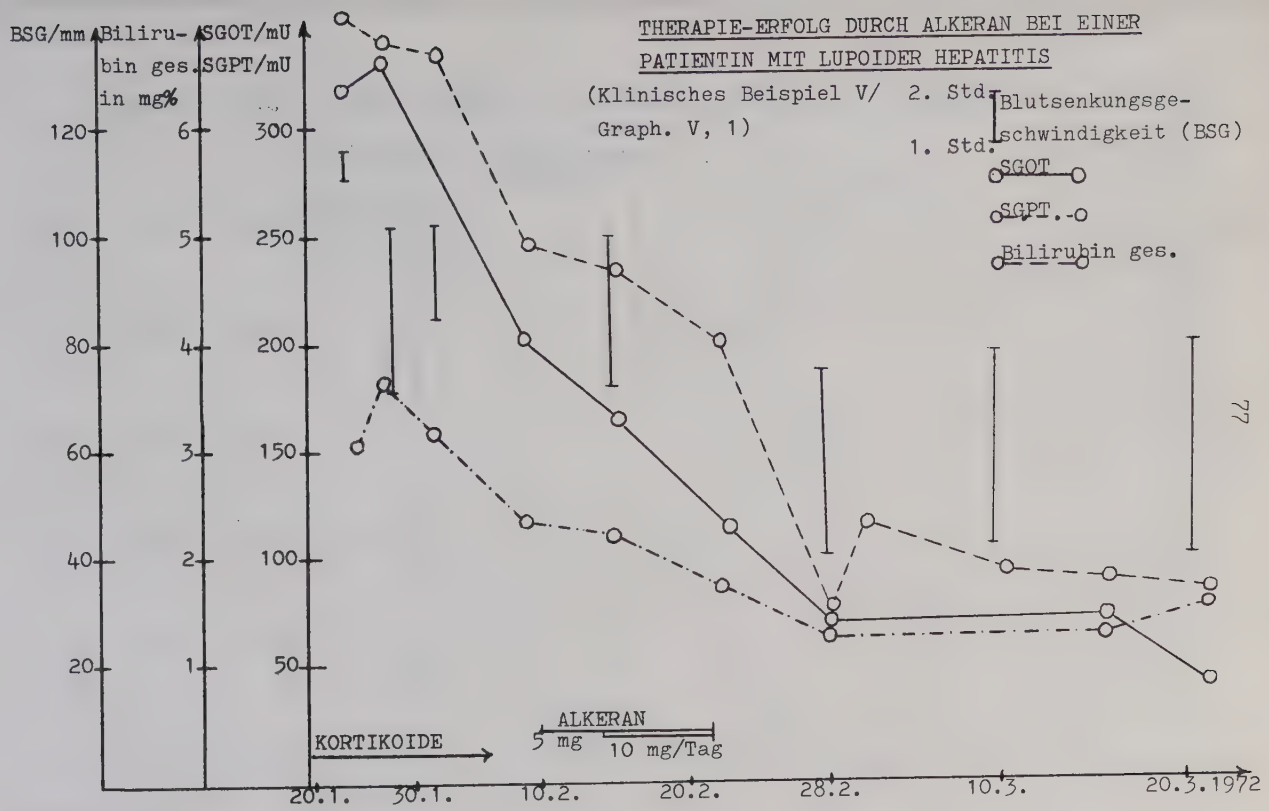
A) Lupoide chronisch-aggressive Hepatitis mit zirrhotischem Umbau

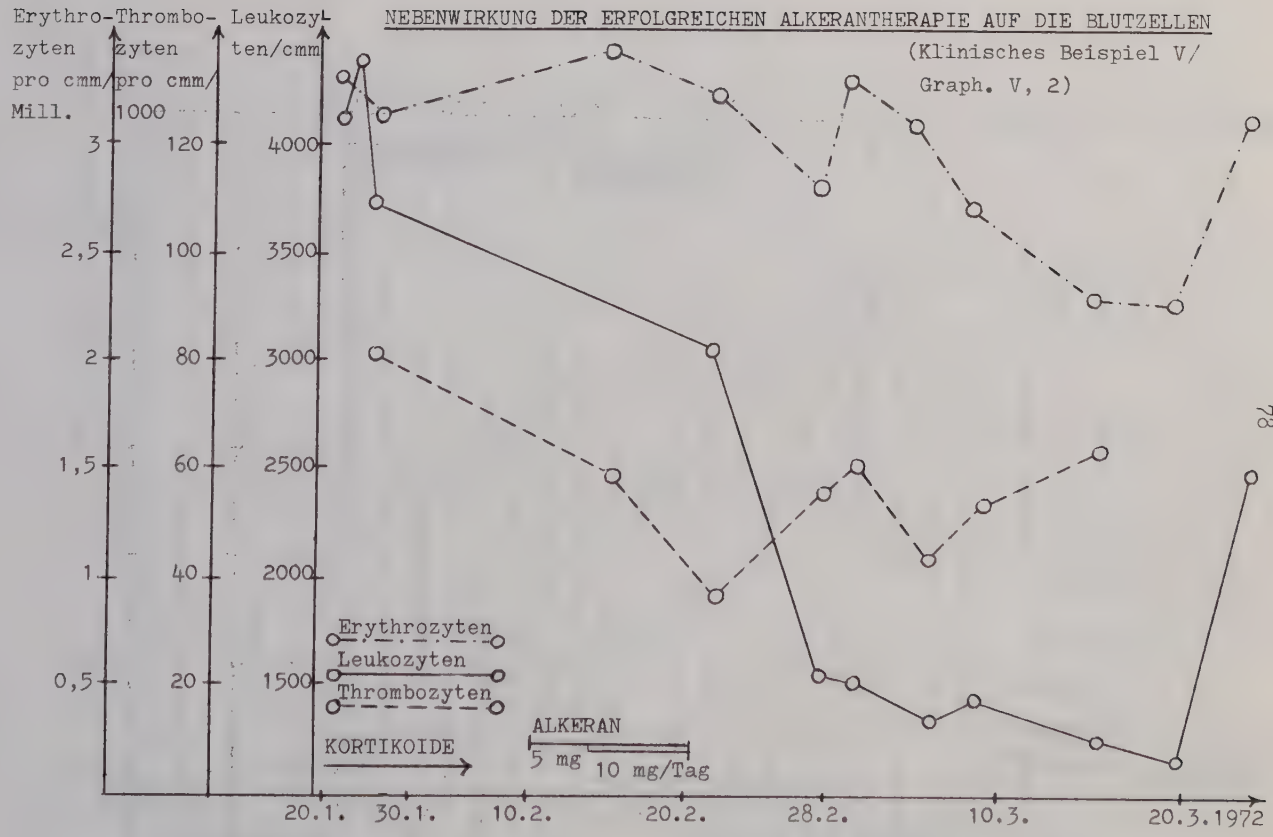
Klinischer Befund: Leber 4 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, derbe Konsistenz; Palmarerythem, schwerer Ikterus.

Es waren keine Zeichen für eine portale Hypertension wie Ösophagusvarizen und Aszites gegeben. Die Laborwerte wiesen erneut auf höchste Aktivität des leberpathologischen Prozesses hin. (Transaminasen SGOT: 314 mU, SGPT: 76 mU; Bilirubin 11,5 mg%, Senkung 110/115, schwerste, entzündliche Dysproteinämie)

Bei dieser autoimmunologisch geprägten Form der chronischen Hepatitis sind nach den Angaben der Literatur (63) Immunsuppressiva bzw. Zytostatika zur Behandlung indiziert. Man entschied sich auch hier trotz der vorliegenden Thrombozytopenie und Anämie für eine Behandlung mit dem Zytostatikum Alkeran, unter der sich das klinische Bild drastisch besserte, wenn auch deren Nebenwirkung auf die Hämopoese zu einer vorübergehenden, schweren Panzytopenie führte (siehe graphische Darstellung). Sowohl das relativ gute subjektive Befinden der Patientin als auch die Laborwerte sprachen dafür, daß der pathologische Prozeß durch diese zytostatische Therapie zumindest gebremst wurde (siehe graphische Darstellung). Diese Besserung war aber nur vorübergehender Natur. Nach wenigen Monaten kam es zu einer neuen, schwersten Exazerbation der Hepatitis.
Histologischer Befund eines Leberpunktates aus dieser Zeit: Infiltration der periportalen Felder mit einer großen Anzahl von Plasmazellen, mit lymphoiden Zellen, Histiozyten und Fibroblasten; diese chronisch-entzündlichen Infiltrate der Periportalfelder haben auf das Leberparenchym übergegriffen (sog. Mottenfraßnekrosen). Es finden sich zirrhotische Umbauprozesse. Mit der Dissoziation der Leberzellbalken, nekrobiotischen Vorgängen an den Leberzellen und mit Leberzellkernveränderungen der Pyknose und Karyolysis sind Zeichen einer akuten Leberdystrophie gegeben. - Anfang September 1972: Wenige Tage nach Erhebung dieses Befundes verstarb die Patientin trotz intensivster therapeutischer Maßnahmen an einem Leberversagen.

B) Arthritis im Bereich des linken Handgelenks und der rechten Hand(Dig.II Mittelgelenk und Dig. III Endgelenk): Schwellung, Rötung, schmerzhafte Bewegungseinschränkung. Rheumafaktoren wurden jetzt nicht nachgewiesen.


THERAPIE-ERFOLG DURCH ALKERAN BEI EINER PATIENTIN MIT LUPOIDER HEPATITIS
(Klinisches Beispiel V/ Graph. V, 1)
BSG/mm
Bilirubin ges. in mg%
SGOT/mU SGPT/mU
120
100
80
60
40
20
6
5
4
3
2
1
300
250
200
150
100
50
2. Std.
Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
1. Std.
SGOT
SGPT
Bilirubin ges.
KORTIKOIDE
ALKERAN
5 mg
10 mg/Tag
20.1.
30.1.
10.2.
20.2.
28.2.
10.3.
20.3.1972


NEBENWIRKUNG DER ERFOLGREICHEN ALKERANTHERAPIE AUF DIE BLUTZELLEN
(Klinisches Beispiel V/
Graph. V, 2)
Erythro-zyten pro cmm/ Mill.
Thrombo-zyten pro cmm/ 1000
Leukozyten/cmm
3
2,5
2
1,5
1
0,5
120
100
80
60
40
20
4000
3500
3000
2500
2000
1500
Erythrozyten
Leukozyten
Thrombozyten
KORTIKOIDE
ALKERAN
5 mg
10 mg/Tag
20.1.
30.1.
10.2.
20.2.
28.2.
10.3.
20.3.1972

Kommentar zur graphischen Darstellung der Nebenwirkung der erfolgreichen Alkerantherapie auf die Blutzellen:

Trotz des therapeutischen Erfolges bei schwerster lupoider Hepatitis ist inzwischen der Einsatz der eigentlichen Zytostatika bei dieser Erkrankung verlassen. Der Grund liegt in den oft schweren Nebenwirkungen, wie sie aus dem vorliegenden Beispiel deutlich werden. Das Gleiche gilt nicht für die Antimetabolite, insbesondere nicht für Azathioprin, da es in Kombination mit Kortikosteroiden zur Zeit ein besonders wichtiges Medikament in der Beeinflussung der chronisch-aggressiven Hepatitis repräsentiert. Auch im vorliegenden Fall war Azathioprin (Imurek) gegeben worden, doch ohne jeden Erfolg. Nur im Hinblick auf die extreme Progredienztendenz des Falles wurde der Einsatz eines echten Zytostatikums gewagt, der den Grundprozeß trotz der aufgezeichneten Nebenwirkungen ja auch ohne Frage positiv beeinflußt hat (siehe graphische Darstellung des Therapieerfolgs durch Alkeran auf der Seite 77).

Die schweren hämatologischen Veränderungen entwickelten sich erst nach Weiterführung der Behandlung durch die Hausärzte; sie wären in diesem Ausmaß durch rechtzeitige Kontrollen des Blutbildes unterblieben. Unter den Bedingungen der Praxis wurden überhaupt keine Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Häusliche Umstände machten eine zeitige Wiederaufnahme in die Klinik zur Behandlung zunichte. Das Beispiel dokumentiert wie kein anderes die absolute Dringlichkeit zur Überwachung der Therapie auch und gerade in Zusammenarbeit mit dem nachbehandelnden Arzt in der Praxis.

C) Thrombozytopenie von 80 000 Thrombozyten pro cmm, geringgradige hyperchrome Anämie mit 11,2 g% Hämoglobin, 3,13 Mill. Erythrozyten und einem Hb_E von 36 pg, Leukozyten lagen im Normbereich.

Als Nebenwirkung der zytostatischen Therapie mit Alkeran kam es zur Entwicklung einer schweren Panzytopenie (siehe graphische Darstellung) mit totaler Aplasie des Knochenmarks und Metaplasie der Plasmazellen:
1100 Leukozyten, 36 000 Thrombozyten, 2,28 Mill. Erythrozyten pro cmm bei einem Hämoglobin von 10,7 g% und einem Hb_E von 46,5 pg waren die Minimalwerte. Diese Nebenwirkung mußte man zugunsten der beschriebenen klinischen Besserung des leberpathologischen Prozesses inkauf nehmen. Wie aus dem Kurvenverlauf zu ersehen ist, erholte sich die Leuko- und Erythropoese relativ rasch. Im Gegensatz dazu stiegen die Thrombozytenzahlen nach Absetzen des Zytostatikums nur wenig an, so daß sich - begünstigt durch den Gerinnungsfaktorenmangel - eine schwere hämorrhagische Diathese entwickelte, die zu Nasenbluten und petechialen Hautblutungen führte.

D) Myokarditis

Sie war jetzt auskultatorisch,röntgenologisch und im EKG nicht mehr feststellbar. Es besteht jedoch kein Zweifel, daß im Mai 1969 eine Begleitmyokarditis bei einer Coxsackie-Bronchopneumonie auftrat. Im September 1971 kam es zum Myokarditis-Rezidiv, dessen Genese nicht ganz geklärt ist.

3) IMMUNDIAGNOSTIK

a) Nachweis von antinukleären Faktoren.
b) Im September 1968 wurden LE-Zellen im Blut gefunden.
c) Transitorische , signifikante Komplementverminderung als Zeichen einer schweren Leberzellschädigung (Beta-1-C-Glob. = 62 mg/100 ml).
d) Australia-Antigen: negativ.
e) Alpha-Feto-Protein: negativ.
f) Schwere Dysproteinämie mit einer spitzwinkligen Gammaglobulinzacke von 57 rel.% und einer entsprechenden Erniedrigung der Albumine auf 30 rel.% bei einer Hyperproteinämie von 10 g%.
g) Exzessive Vermehrung der Gamma-G-Fraktion auf über 3000 mg%.

Bei gezielter Auswertung der 7S-Gamma-G-Immunglobulinfraktion in der Immunelektrophorese stellte man fest, daß hier eine symptomatische Umwandlung des Ig G in ein Paraprotein vorlag. Das war andererseits nicht das Bild wie bei einem Plasmozytom. Es ist in dieser Form aber wiederholt beschrieben worden und kommt bei chronischen Entzündungen vor (57, 59, 60, 61).

4) EPIKRISE

An dem klinischen Beispiel IV wurde schon deutlich, daß antinukleäre Faktoren und auch das LE-Zellphänomen nicht lupusspezifisch sind, sondern ebenfalls bei der chronisch-aggressiven Hepatitis lupoider Prägung zur Darstellung gebracht werden können (46 - 50, 53, 55, 63). Auch die im vorliegenden Beispiel V zusätzlich nachgewiesenen serologischen Phänomene, nämlich die hochgradige Gammaglobulinvermehrung, insbesondere die Erhöhung der 7S-Gamma-G-Immunglobulinkonzentration, die zeitweilig positiven Rheumafaktoren und der verminderte Komplementspiegel gehören zwar allesamt zum immundiagnostischen Bild des viszeralen Lupus erythematodes, sie lassen sich aber nach den Angaben neuster Literatur genauso gut der sog. lupoiden Hepatitis zuordnen (46, 48, 53, 55, 63). Die Tab.V,4 der Gemeinsamkeiten des LED mit der lupoiden Hepatitis stellt diese serologischen Übereinstimmungen eindrucksvoll dar. Anhand der Serologie kann hier also nicht entschieden werden, ob ein ein Lupus erythematodes visceralis vorliegt oder nicht, zumal die für den LED hochspezifischen Antikörper gegen Doppelstrang-DNS durch Immunfluoreszenzuntersuchungen damals noch nicht nachgewiesen werden konnten. Der Ausschluß des LED muß auch hier wieder durch die Beurteilung der klinischen Symptomatik unter Berücksichtigung der für den LED charakteristischen Organmanifestationen erfolgen:

Mit der Panzytopenie, der Arthritis und Myokarditis liegen Manifestationen vor, die zum klinischen Bild des LED gehören. Bei näherer,kritischer Betrachtung lassen sich alle diese Veränderungen durch andere Ursachen erklären. Die Panzytopenie tritt hier im Gegensatz zum klinischen Beispiel I nur passager auf und weist eine strenge Korrelation mit der erfolgten zytostatischen Therapie auf; sie ist also durch eine toxische Mark-

schädigung bedingt. Nach Absetzen dieser Zytostatika kommt es dann auch folgerichtig zur Normalisierung der Hämopoese. Außerdem wird die bei der Patientin zuletzt aufgetretene hämorrhagische Diathese anteilig sicher auch durch den nachgewiesenen, erheblichen Gerinnungsfaktorenmangel hervorgerufen, der seinerseits durch den schweren Leberparenchymschaden verursacht wird.

Die im Juli 1969 diagnostizierte Myokarditis steht im Zusammenhang mit der Coxsackie-Bronchopneumonie und ist als Begleitphänomen hinreichend bekannt. Erwartungsgemäß erwiesen sich die pathologischen Herzbefunde nach Ausheilung der Bronchopneumonie als voll reversibel. Welche Bedeutung dem Rezidiv der Myokarditis im September 1971 zukommt, das simultan mit einer neuen, schweren Exazerbation der chronisch-aggressiven Hepatitis auftrat, ist schwer zu sagen; es würde sich aber in den gesamten immunpathologischen Prozeß folgerichtig einordnen lassen. Auch hier imponierte wieder die Reversibilität der pathologischen Herzbefunde. Wir vermissen also die für den LED typische Konstanz der Symptomatik, die bei einer koronaren Gefäßalteration im Rahmen der Lupusvaskulitis zu erwarten wäre.

Die Arthritis ließe sich mit ihrer nicht deformierenden Ausprägung dem Erythematodes, aber auch der lupoiden Hepatitis zuordnen (46, 53). An der Existenz der chronisch-aggressiven Hepatitis kann bei mehrfacher histologischer Bestätigung kein Zweifel bestehen. Daneben als Zweiterkrankung einen viszeralen Lupus erythematodes anzunehmen, wäre im vorliegenden Beispiel wegen des Fehlens der für den LED charakteristischen Organmanifestationen nicht zulässig: Wir vermissen die Beteiligung der serösen Häute, der Lymphknoten, der Muskulatur und des Zentralnervensystems, vor allem aber die der Haut und der Nieren. Auch nach den ARA-Klassifikationskriterien sind nicht die Voraussetzungen erfüllt, die Diagnose eines LED zu stellen.

Es handelt sich hier folglich ohne Zweifel um eine lupoide chronisch-aggressive Hepatitis mit den Begleitmanifestationen der Arthritis (46, 53) und eventuell auch der Panzytopenie (54), die aber größtenteils toxisch bedingt sein dürfte.
In der Pathogenese dieser Begleitarthritis können die nachgewiesenen Anti-Gammaglobulin-Faktoren und dadurch bedingte Immunkom-

plexbildungen von Bedeutung sein.

Für die Therapie ergeben sich gerade im Hinblick auf die hohe immunpathologische Prägung dieses Falles ausreichende Gründe zum Einsatz immunsuppressiv wirksamer Medikamente (63). Der temporäre und dennoch eindrucksvolle therapeutische Erfolg (siehe die graphische Darstellung) bestätigt nicht nur die Diagnose, sondern auch die therapeutische Indikationsstellung.

Als Ausdruck der extremen Autosensibilisierung kam es im vorliegenden klinischen Beispiel zusätzlich zur Entwicklung eines immundiagnostisch gesicherten Paraproteins vom Typ Ig G. Solche symptomatischen Paraproteinosen sind bei chronisch entzündlichen Prozessen im Bereich des Leberparenchyms in der Literatur relativ häufig beschrieben (57, 59, 60, 61). Mit Sicherheit liegt hier weder klinisch noch histologisch ein Plasmozytom mit Leberbeteiligung vor. Man darf sich heute vorstellen, daß eine abnorme, jahrelange Stimulierung von Plasmazellklonen letzten Endes zur paraproteinämischen Entartung geführt hat. Dementsprechend fand sich histologisch in der Leber und im Knochenmark eine Infiltration mit vielen Plasmazellen und lymphoiden Zellen, die auf dieses immunpathologische Geschehen hindeuten (46, 53, 54, 55, 60). Man nimmt heute an, daß für die Chronizität einer aggressiven Hepatitis vor allen Dingen lymphozytäre Infiltrate im Interstitium der Leber zusammen mit sog. Mottenfraßnekrosen (siehe histologischen Befund) charakteristisch sind. Dem Arbeitskreis MEYER ZUM BÜSCHENFELDE ist der Nachweis gelungen, daß es sich im Wesentlichen um immunologisch aktivierte Lymphozyten handelt. Mit überwiegender Wahrscheinlichkeit ist ein Antigen verantwortlich, das in der Membran der Hepatozyten lokalisiert sein muß. Gegen dieses Antigen werden auch humorale Antikörper gebildet und auf der Membran der Hepatozyten ebenfalls fixiert. Diese Antikörper sind nicht durch Australia-Antigen zu absorbieren. Das Membran-Antigen kann also nicht das Australia-Antigen selber sein; es entspricht möglicherweise einem Neoantigen nach Virusbefall der Zellen.

Man weiß von Antigen-Antikörper-Komplexen dieser Art, daß sie zelluläre Immunreaktionen zu stimulieren vermögen. Gleichzeitig werden aber auch B-Zellen stimuliert. Diese entlassen

Antikörperglobuline verschiedenster Spezifität in die Zirkulation, vor allem antinukleäre Faktoren, dann auch Muskelantikörper, Schilddrüsenantikörper, Antikörper gegenüber löslichen Proteinen von Leberzellen (MEYER ZUM BÜSCHENFELDE; VORLAENDER), nur bei cholostatischen Verlaufsformen antimitochondrale Antikörper, niemals jedoch antinukleäre Faktoren mit einer Aktivität gegenüber Doppelstrang-DNS. Die zirkulierenden Immunphänomene sind Symptom, die zellulären Immunreaktionen vielleicht Ursache der chronischen Progredienztendenz. Man spricht mit Recht von autoimmunen Hepatitiden, verneint aber ebenso mit Recht jede Identität mit dem Erythematodes oder verwandten Kollagenkrankheiten.

Das besonders eindrucksvolle klinische Beispiel ergibt klare Abgrenzungsmöglichkeiten der lupoiden chronisch-aggressiven Hepatitis von einer möglichen Leberbeteiligung beim LED, die auch histologisch durch diskrete, umschriebene Infiltrate ohne Mottenfraßnekrosen und ohne Zirrhoseentwicklung einwandfrei abzugrenzen ist. Die Paraproteinose vom Typ Ig G läßt sich symptomatisch im Rahmen der chronisch-aggressiven Hepatitis deuten, ein Plasmozytom hat niemals vorgelegen.

Entscheidend sind die richtige Wahl der serologischen Befundmuster, wie sie sich aus der nachfolgenden tabellarischen Übersicht ergibt (Tab. V, 4), die histologische Abgrenzung des leberpathologischen Prozesses beim LED von der lupoiden Hepatitis (Tab. V, 3) und nicht zuletzt die klinische Differenzierung (Tab. V, 3).

Lupus erythematodes visceralis Tab. V, 3	Gemeinsamkeiten des LED mit der sog. lupoiden Hepatitis	sog. lupoide Hepatitis
Leberbeteiligung beim LED: weist keine Progressionstendenz auf.	Bevorzugtes Alter und Geschlecht: Frauen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr	Sonderform der chronisch-aggressiven Hepatitis mit Tendenz zur Zirrhose-Entwicklung und mit Auftreten antinukleärer Faktoren.
Histologie: Erhöhte Sternzellaktivität und allenfalls eine blande Fibrose, außerdem diskrete, herdförmige Zellinfiltrate ohne Mottenfraßnekrose und ohne Zirrhoseentwicklung.		Histologie: Infiltration der periportalen Felder mit Plasmazellen, lymphoiden Zellen, Histiozyten u. Fibroblasten; Übergreifen dieser Infiltrate auf das Leberparenchym (Mottenfraßnekrosen); zusätzlich Sternzellvermehrung. Zirrhotische Umbauprozesse.
Klinische Symptomatik: Von seiten der Leber kaum Befunde. Für den LED typische Organmanifestationen: Haut, Niere, Herz, seröse Häute, ZNS, periphere Nerven, Lymphknoten, Muskulatur.	Klinische Symptomatik: Arthritis (46, 53), chronische Gastritis, Splenomegalie, hämorrhagische Diathese (47), autoimmunhämolyth. Anämie (54), evtl. Panzytopenie (54).	Klinische Symptomatik: Leberbefunde: Hepatomegalie, mit derber Konsistenz, Ikterus, dunkelbrauner Urin, helle Stühle, Inappetenz; Zirrhose-Zeichen der Haut, Aszites, Ösophagusvarizen.

Lupus erythematodes visceralis Tab. V, 4	Gemeinsamkeiten des LED mit der sog. lupoiden Hepatitis	sog. lupoide Hepatitis
Laborwerte: Von seiten der Leber eventuell gering pathologische Werte. Sonstige Veränderungen bei den Laboruntersuchungen hängen von der jeweiligen Organmanifestation des LED und ihrer Verlaufsform ab.	Laborwerte: dreistellige Blutsenkung, Gerinnungsfaktorenmangel (beim LED duch Antikörper gegen diese Faktoren, bei der lupoiden Hepatitis durch Synthesestörung in der Leber).	Laborwerte: Zeichen schwerster leberpathologischer Prozesse mit exzessiver Erhöhung der Transaminasen, d. Bilirubins u. evtl. d. alk. Phosphatase; patholog. Bromsulphaleintest, Gerinnungsfaktorenmangel, Albuminverminderung, Abfall des Cholesterins.
Immundiagnostik: (vergl. S.134) Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNS (s. Abb. 5,3/S.135) Antikörper gegen Kollagen, Antikörper gegen Blutzellen; gewebsgebundene Immunphänomene: positive Immunfluoreszenz an bioptischem Material von Niere, Haut und Gefäßen; positives LE-Zellphänomen, Antikörper gegen Gamma-Glob. u. Gerinnungsfaktoren.	Immundiagnostik: antinukleäre Faktoren (46-50), pos. LE-Zellphänomen (46, 47), Ig G-Vermehrung (46, 55, 63), Rheumafaktoren (48, 53), verminderter Komplementspiegel (55), Hypergammaglobulinämie (46, 47), positives C-reaktives Protein.	Immundiagnostik: Antikörper gegen glatte Muskulatur, antimitochondrale Antikörper bei der cholostat. Verlaufsform, Schilddrüsen-Auto-Antikörper, Antikörper gegenüber löslichen Proteinen von Leberzellen (MEYER ZUM BÜSCHENFELDE; VORLAENDER) und vor allem antinukleäre Faktoren mit Ausnahme der Antikörper gegen Doppelstrang- DNS.

Klinisches Beispiel VI

61 Jahre, weiblich

Im klinischen Beispiel VI geht es im Gegensatz zu den bisher abgehandelten fünf Beispielen nicht um die Abgrenzung lupusähnlicher Krankheitsbilder von dem echten viszeralen Lupus erythematodes, sondern um die klinische Differenzierung zwischen der sekundären Gefäßamyloidose und einer diffusen Vaskulitis entzündlicher oder allergischer Genese.

Aufgrund der Symptomatik stellten die Kliniker im vorliegenden Fall die Diagnose der Panarteriitis nodosa, die durch die Nierenbeteiligung, die abdominellen Beschwerden, die Herzsymptome, den apoplektischen Insult, die Polyneuropathie, die Gelenkbeschwerden, die Leukozytose, vor allem aber auch durch die histologisch gesicherte Myositis und zum Teil durch immundiagnostische Befunde gestützt zu werden schien. Dem entgegengesetzt wurde dieses klinische Bild durch den autoptischen Befund anderen pathologischen Veränderungen zugeordnet: Es handelt sich im vorliegenden Beispiel um eine sekundäre, periretikuläre, generalisierte Amyloidose vom Sagomilztyp (arterieller Ablagerungstyp) als Folge eines seit 21 Jahren bekannten gelenkrheumatischen Prozesses und um Thrombembolien im Bereich der Milz und des Gehirns ausgehend von einer floriden Endokarditis. Diese Gefäßamyloidose repräsentiert nach den Angaben in der Literatur mit einem durchschnittlichen Vorkommen von ca. 14 % (69) eine relativ häufige Komplikation der langfristig verlaufenden rheumatoiden Polyarthritis(64, 65, 69-73).

An diesem Beispiel wird deutlich, daß der arterielle Ablagerungstyp der sekundären Gefäßamyloidose mit einer klinischen Symptomatik einhergeht (65), die dem klinischen Bild der Panarteriitis nodosa sehr ähnlich ist (64). Anhand einer tabellarischen Übersicht sollen die Abgrenzungskriterien zwischen beiden Gefäßprozessen herausgearbeitet werden.

1) ANAMNESE

a) Familienanamnese

Die Schwester ist an einem Nierenversagen gestorben. Es sollen Schrumpfnieren nachgewiesen worden sein. Sonst keine Hinweise

auf eine besondere Erkrankungsdisposition.

b) Eigenanamnese

Kinderkrankheiten: Scharlach, Masern, Mumps.

1936 Otitis media.

Seit 1950 rheumatische Beschwerden zuerst in den Finger-, Hand- und Fußgelenken, dann zentripetale Ausbreitung des rheumatischen Prozesses auf die Schulter- und Kniegelenke. Der Krankheitsverlauf zeichnete sich durch Schübe und Remissionen aus und zwang die Patientin immer wieder zu Krankenhausaufenthalten. Schließlich entwickelte sich eine schwere Kachexie.
Laboruntersuchungen: Rheumafaktoren in hohen Titern, schwere Dysproteinämie mit hochgradiger Gammaglobulinvermehrung, dreistellige Blutsenkung, Anämie.

2) KLINISCHE SYMPTOMATIK

Klinikaufenthalt vom Juli bis zum November 1971, in dem die Patientin verstarb. Die klinischen Symptome und Befunde sind in den Tabellen VI,1-4 übersichtlich dargestellt. Die Tab. VI, 1u.2 zeigen eindrucksvoll das zunehmende nephrotische Syndrom mit renalem Ig G-Verlust und die progrediente Niereninsuffizienz mit Anstieg der Kreatininwerte. Hingegen veranschaulichen die Aufstellungen VI,3+4 die Einordnung der vorhandenen Symptome in das Krankheitsbild der Panarteriitis nodosa in Gegenüberstellung zu den pathologisch-anatomischen Befunden im vorliegenden Fall. Alle Tabellen werden in der epikritischen Diskussion ausführlich zu erläutern sein.

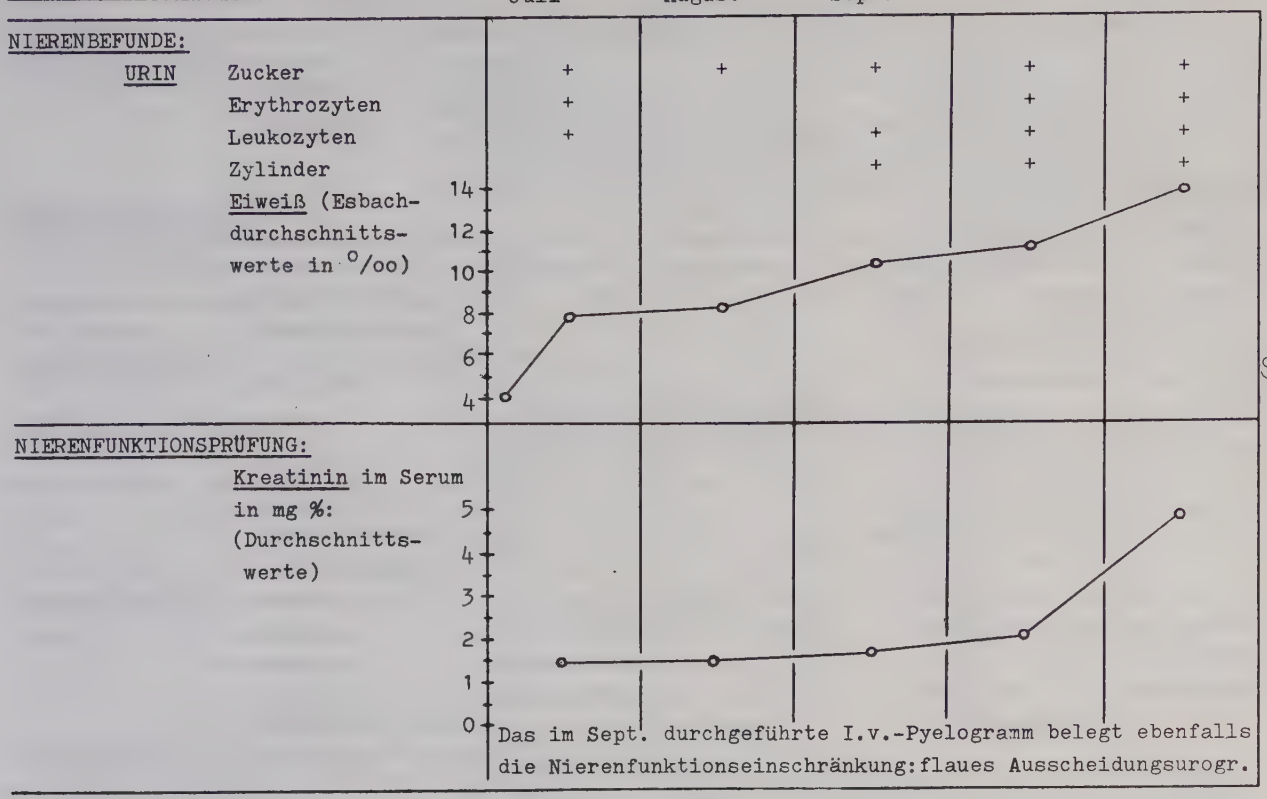
3) IMMUNDIAGNOSTIK

a) Schwere Dysproteinämie mit anfänglicher Vermehrung der Gammaglobuline, die dann durch den renalen Ig G-Verlust in den Normbereich absanken, mit hochgradiger Vermehrung der Alpha-2-Globuline und mit Hypalbuminämie (siehe Tabelle VI, 2).

b) Quantitative Immunglobulinbestimmung:
massiver renaler Ig G-Verlust im Rahmen des nephrotischen Syndroms, geringgradige Ig A- und Ig M-Vermehrung.

c) Rheumafaktoren in hohen Titern (Latex-gamma 1:112 +)

Klinisches Beispiel VI (Tab. VI-1)



Klinisches Beispiel VI (Tab. VI-2)

		Juli	August	Sept.	Okt.	Nov. 1971
IMMUNDIAGNOSTIK:	quantitative Immunglobulinbestimmung					
	Gamma-G	1620 mg %				440 mg %
	Gamma-A	510 mg %				410 mg %
	Gamma-M	240 mg %				270 mg %
Elektrophorese:	Gammaglobuline	31,5	35	15	12	
(in rel.%)	Alpha-1-Globuline	7	6	5	6	
	Alpha-2-Globuline	21,5	18	20	31	
	Beta-Globuline	8	8	19	10	
	Albumine	32	33	41	41	
		Entsprechend der schweren Dysproteinämie fand sich eine dreistellige Blutsenkung.				
Kompementspiegel:	Beta-1-C-Globulin	105 mg %	105 mg %			
BLUTWERTE:	Leukozyten/1000	13,5	16,1	10,6	12,2	22,1
(Blutzellen/cmm)	Erythrozyten/Mill.	3,60	4,31	3,59	3,78	4,74
	Hämoglobin/g %	10,6	12,8	11,7	12,3	15,4
ALLGEMEINE BEFUNDE:						
	Blutdruck	Sehr schwankende Blutdruckwerte: systolisch zwischen 100 u. 160 mm Hg, diastolisch zwischen 60 u. 80 mm Hg.				
	Temperatur	Gelegentlich auftretende Fieberschübe bis auf 39°C.				
	Gewicht	Von April bis Juni 1971 10 kg Gewichtsverlust. Es entwickelte sich eine schwere Kachexie.				

Tab. VI-3

Klinisches Beispiel VI

KLINISCHE SYMPTOMATIK (Klin. Beispiel VI)	KLINISCHE DIFFERENTIAL-DIAGNOSE	PATHOLOGISCH-ANATOMISCHER BEFUND (Klin. Beispiel VI)
	Einordnung in das klinische Bild der Panarteriitis nodosa: (vergleiche die Seiten 15-22)	Diagnose: sekundäre Amyloidose bei rheumatoider Polyarthritis u. a. Befunde
Nierensymptomatik: nephrotisches Syndrom, Mikrohämaturie, zunehmende Niereninsuffizienz, Rö.: Schrumpfnieren unklarer Genese.	80-90 % vaskuläre Schrumpfnieren mit Hypertonie u. Urämie; selten nephrot. Syndrome.	Nierenamyloidose: ausgeprägte glomeruläre und arterioläre Amyloidose mit Verödung fast aller Glomerula; Amyloidschrumpfnieren.
Abdominelle Beschwerden: kolikartige Schmerzen im linken Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen u. dyspeptische Beschwerden.	70 % arteriitische Gefäßveränderungen im Darmbereich mit kolikartigen Schmerzen u. dyspeptischen Beschwerden. Gelegentlich auch Milzinfarkte	Milzinfarkt infolge einer Thrombembolie ausgehend von einer floriden Endokarditis Milzamyloidose vom Sagomilztyp.
Herzsymptomatik: wechselnde Rhythmusstörungen, A-V-Block 1.Grades, Tachykardie u. pektanginöse Beschwerden, die zum Teil anämiebedingt sind; Systolikum über der Herzspitze.	50-80 % Koronararteriitis mit pektanginösen Syndromen, Rhythmusstörungen u. Tachykardie. A-V-Block reversibel nach Absetzen der Herzglykoside. Bei der P. nodosa kommt es nie zur Endokarditis.	Herzbefund: zarte Koronarien, Endokarditis rheumatica mit verrukösen Mitralklappenveränderungen u. thrombotischen Auflagerungen.

Tab. VI-4

K l i n i s c h e s B e i s p i e l VI

KLINISCHE SYMPTOMATIK (Klin. Beispiel VI)	KLINISCHE DIFFERENTIAL-DIAGNOSE : Panarteriitis nodosa	PATHOLOGISCH-ANATOMISCHER BEFUND (Klin. Beispiel VI)
Myositis, die histologisch gesichert wurde.	60 % interstitielle Myositis, die nicht selten Frühsymptom der P. nodosa ist.	Myositis: histiozytäre Infiltration zw. auseinandergedrängten Muskelfasern.
Polyneuropathie im Bereich der unteren Extremitäten: Areflexie, Sensibilitätsstörungen.	60 % Polyneuritis meist der unteren Extremitäten.	Nach KAESER (74) kann Amyloid in die endo- u. perineuralen Blutgefäße eingelagert werden u. eine Polyneuropathie auslösen, wurde hier aber nicht nachgewiesen.
ZNS: apoplektischer Insult mit Hemiparese rechts und Aphasie.	20 % ZNS-Beteiligung mit apoplektiformen Insulten oder organischem Psychosyndrom.	Hirninfarkt wieder als Folge einer Thrombembolie ausgehend vom Endokard.
Arthritis im Bereich der Fingergrundgelenke mit ulnarer Deviation, des Hand- und Kniegelenks (rechts).	45 % Arthralgien ohne wesentliche anatomische Veränderungen. Die Polyarthritis scheint also für sich zu stehen.	Polyarthritis wie klinisch beschrieben.
Leukozytose zwischen 13000 u. 24000 Leukozyten.	80 % Leukozytose zwischen 10000 u. 20000 Leukozyten.	Die Leukozytose ist z. T. Folge einer Bronchitis.

d) Vermehrung des Coeruloplasmins und Haptoglobulins.

e) Anhaltende Komplementdepression (Beta-1-C-Globulin = 105 mg%)

f) Antikörper gegen zytoplasmatische Gefäßantigene ließen sich nicht nachweisen.

g) LE-Faktor: negativ.

4) Pathologisch-anatomische Befunde: siehe Tabellen auf den Seiten 91 und 92.

5) EPIKRISE

Wie die Tabellen VI-3 und VI-4 zeigen, schienen im vorliegenden Beispiel VI aus klinischem Aspekt viele typische Organmanifestationen der Panarteriitis nodosa gegeben. Man fand diese Diagnose sogar durch die histologisch gesicherte Myositis bestätigt. Auch die immundiagnostischen Befunde der anhaltenden Komplementdepression, der schweren Dysproteinämie mit hochgradiger Gammaglobulinvermehrung und der Erhöhung der Ig A- und Ig M-Fraktion schienen für die Panarteriitis nodosa zu sprechen.

Mit den pathologisch-anatomischen Befunden wird dem entgegengesetzt die klinische Symptomatik in ein völlig neues Licht gerückt und anderen pathologischen Prozessen, nämlich einer sekundären Gefäßamyloidose bei bestehender rheumatoider Polyarthritis und Thromboembolien im Bereich der Milz und des Gehirns ausgehend von einer Endokarditis, zugeordnet.

Man muß bedenken, daß der arterielle Ablagerungstyp (Sagomilztyp) der Gefäßamyloidose klinische Symptome hervorrufen kann, die von einer diffusen Vaskulitis auf entzündlicher oder allergischer Basis kaum zu unterscheiden sind (siehe Tab.VI-5):

Identisch sind die vielfältigen Organsymptome, je nach dem jeweiligen Organbefall, die Bevorzugung der Nieren (69, 70, 73) evtl. mit Hypertonie (73), unter Umständen sogar die Entwicklung eines nephrotischen Syndroms (64, 65) und einer zunehmenden Niereninsuffizienz als Folge einer Schrumpfnierenentstehung (65, 73). Weitere gemeinsame Organmanifestationen finden sich im Bereich der Milz, der Leber und des Darms.

Die Berechtigung zur Annahme eines entzündlichen Gefäßprozesses wird aus der klinischen Analyse so eindrücklich, daß es nach der Klinik nicht möglich war, zu entschlossen von einer Amyloidose zu sprechen: Mit der Mikrohämaturie, der charakteri-

stischen Form der Dysproteinämie und dem Nachweis eines Komplementschwundes im Serum (siehe Tab. VI-1 und VI-2) waren Zeichen einer entzündlichen Beteiligung der Gefäße gegeben, die in ihrer Ausdehnung auf die Niere jedenfalls im Juli 1971 deutlicher schien als die der Amyloidose.

Erst mit zunehmender Nephroseentwicklung bis November 1971, renalem Ig-G-Verlust durch die Nephrose, zunehmender Vermehrung der Alpha-2-Globulinfraktion entwickelt sich ein Bild, wie es Angaben der Literatur bei der Nierenamyloidose zur Regel werden kann (64, 65, 70, 72, 73). - Die immer deutlicher werdende Niereninsuffizienz trägt demgegenüber wieder sehr viel mehr die Züge der vaskulären Schrumpfniere (72) als die eines durch Amyloidose bedingten Nephrosesyndroms (vergleiche Tab. VI-1 u.VI-2).

Aus den pathologisch-anatomischen Befunden (siehe Tab. VI-3 u. VI-4) geht hervor, daß im Bereich der Nieren sowohl arteriolläre als auch glomeruläre Amyloidablagerungen vorlagen und zur Verödung fast aller Glomerula und schließlich zu Amyloidschrumpfnieren führte. Es ist also nicht verwunderlich, daß sich zunächst als Folge der primär arteriolären Ablagerungen (Sagomilztyp) eine Symptomatik entwickelte (65), die mit der einer diffusen Vaskulitis zum Verwechseln ähnlich war und erst später bei zusätzlichen glomerulären Amyloidniederschlägen ein nephrotisches Syndrom mit renalem Ig G-Verlust entstand (64, 65, 70, 72, 73). Gleichzeitig kam es mit der Verödung vieler Glomerula, nachfolgender Atrophie des tubulären Systems und Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes zur Entwicklung von Amyloidschrumpfnieren,die die zunehmende Niereninsuffizienz hinreichend erklären(73). Nach ZOLLINGER geht diese Form der Schrumpfniere oft nicht mit einer persistierenden Hypertonie einher, die wir ja auch im vorliegenden Fall vermißten.

Ein Teil der klinischen Symptome, die auf eine Panarteriitis nodosa hinzuweisen schienen, nämlich die kolikartigen Schmerzen im linken Oberbauch und der apoplektische Insult wurden durch Thromboembolien im Bereich der Milz und des Gehirns vorgetäuscht. Diese thromboembolischen Prozesse gingen von einer rheumatischen Endokarditis aus, deren Genese mit überwiegender Wahrscheinlichkeit mit dem in der Kindheit erworbenen Scharlach

in Zusammenhang steht.-Die Herzsymptomatik wurde dem autoptischen Befund zufolge ebenfalls nicht durch einen entzündlichen Gefäßprozeß hervorgerufen, sondern sie ist anderen Ursachen zuzuordnen: Die atrioventrikulären Überleitungsstörungen finden in der Herzglykosidüberdosierung ihre Ursache und waren folglich nach Absetzen dieser Medikamente reversibel. Die Ätiologie der pektanginösen Beschwerden bleibt dagegen unklar. Es könnte sich allenfalls um Schmerzsensationen handeln, die aus dem linken Oberbauch in den Thorax projiziert wurden.- Die Leukozytose war sehr wahrscheinlich Folge der Bronchitis, die Anämie Folge der chronisch rheumatoiden Polyarthritis. Dem gegenüber bleibt die Genese der Myositis unklar. Sie ist aber in ihrer geringen Ausprägung mit interstitieller Rundzellvermehrung, jedoch ohne perivaskuläre Infiltrate, auch bei der rheumatoiden Polyarthritis anzutreffen.

Die literarischen Angaben über die Häufigkeit der sekundären, periretikulären, generalisierten Gefäßamyloidose als Komplikation der chronischen rheumatoiden Polyarthritis differieren sehr stark. Man findet Häufigkeiten zwischen 8 und 60 % (70). In einer umfangreichen Studie (69) mit 506 cP-Fällen wurde autoptisch bei 13,6 % eine Gefäßamyloidose gefunden. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Komplikation hängt von verschiedenen, begünstigenden Faktoren ab: Sie wächst mit der Länge (64, 70) und der Schwere (69, 70) des Krankheitsprozesses, dem Ausmaß der Dysproteinämie (65, 69)u. unter dem Einfluß der Kortikosteroide (64-66) und der Antimetabolite (64, 66). Alle diese Faktoren sind im vorliegenden klinischen Beispiel gegeben:

Das rheumatische Gelenkleiden war bei der Patientin seit 21 Jahren bekannt und verlief in Schüben und Remissionen, das Ausmaß der Dysproteinämie war immer beträchtlich und die Schwere des Krankheitsverlaufes zwang zur Behandlung mit Kortikosteroiden und zuletzt auch mit Antimetaboliten.

Die sekundäre Gefäßamyloidose kommt auch bei anderen Erkrankungen vor, doch immer handelt es sich um chronisch entzündliche, gewebszerstörende Prozesse (64, 73); so findet man sie bei der Tuberkulose, der Osteomyelitis und chronischen Eiterungen. (72, 73)

Immer wieder wird die Frage der möglichen Immunpathogenese des Amyloids diskutiert (65, 66, 71), zumal es durch Aminosäuresequenzanalysen (68) und andere Untersuchungen (65, 66, 71) gelang, im Amyloid Teile von Immunglobulinmolekülen nachzuweisen. Man nimmt heute an, daß die Amyloidentstehung in zwei Phasen vonstatten geht: In der präamyloiden Phase kommt es zur Stimulierung des retikuloendothelialen Systems, zur Vermehrung der pyroninophilen Zellen (transformierte T-Lymphozyten) und zur Hypergammaglobulinämie. Als Folge dieser langfristigen antigenen Stimulierung im Rahmen chronisch entzündlicher Prozesse entsteht eine Toleranz gegenüber bestimmten Immunogenen (64). Die pyroninophilen Zellen sind vermindert. In der zweiten, der sog. amyloiden Phase stimulieren durch Untergang von T-Lymphozyten freigewordene Nukleoproteine die Makrophagen und veranlassen diese zur Bildung von Amyloidfibrillen.

Faßt man die epikritische Betrachtung zusammen, so läßt sich sagen, daß hier zunächst eine chronische rheumatoide Polyarthritis vorgelegen hat, deren klinischer Verlauf durch einen Gefäßprozeß kompliziert wurde, der anfangs wie eine diffuse Vaskulitis imponierte, später jedoch mit zunehmender Nephroseentwicklung immer mehr die Merkmale einer sekundären Gefäßamyloidose annahm. Obwohl die Amyloidose ein bekanntes und häufiges Finalstadium dieser Art chronisch entzündlicher Prozesse repräsentiert, tritt sie dennoch wie ein zweites Krankheitsgeschehen schicksalsbestimmend in den Vordergrund und führt hier zu einer Wende der Krankheitsentwicklung.

Dieses klinische Beispiel zeigt eindrucksvoll, wie schwer die Abgrenzung einer Vaskulitis auf entzündlicher oder allergischer Basis von der Gefäßamyloidose fallen kann. Es wird deshalb in einer tabellarischen Übersicht (Tab. VI-5) versucht, Abgrenzungskriterien herauszuarbeiten: Unter den immundiagnostischen Befunden sind die Antikörper gegen zytoplasmatische Gefäßantigene hervorzuheben, die sich bei ca. 60 % der Panarteriitis-nodosa-Fälle nachweisen lassen. Außerdem ist für die P. nodosa der histologische Nachweis der Arteriitis mit perivaskulären Infiltraten krankheitsspezifisch. Im vorliegenden Fall gelang dieser Nachweis nicht. - Für die Gefäßamyloidose

haben der Kongorotschwund (72) und der Amyloidnachweis durch die Rektumbiopsie (64, 67, 72) eine besondere Bedeutung.

Die folgende Tabelle VI, 5 zeigt die Gemeinsamkeiten der Panarteriitis nodosa mit der sekundären Gefäßamyloidose, sie veranschaulicht aber auch, daß eine Differenzierung zwischen beiden doch möglich ist.

PANARTERIITIS NODOSA Tab. VI-5	GEMEINSAMKEITEN DER P. NODOSA MIT DER GEFÄSSAMYLOIDOSE	SEKUNDÄRE GEFÄSSAMYLOIDOSE
Nierensymptomatik: Meist vaskuläre Verlaufsform mit Hypertonie, Hämaturie u. zunehmender Niereninsuffizienz bis hin zur Urämie. Selten: nephrotisches Syndrom.	Nierensymptomatik: Beide Gefäßprozesse bevorzugen die Nieren. Gelegentliche Übereinstimmung der Nierenbefunde mit Hypertonie, Mikrohämaturie, Proteinurie u. zunehmender Niereninsuffizienz.	Nierensymptomatik: Meist nephrotische Verlaufsform (64, 65, 70, 72, 73) mit großer Proteinurie, Zylindurie, Hypoproteinämie. Keine Azotämie u. Hypertonie (kapillärer Ablagerungstyp). Selten: arterieller Ablagerungstyp (65, 73) mit Hypertonie, Hämaturie, Azotämie u. zunehmender Niereninsuff.
Endstadium: vaskuläre Schrumpfnieren.	Endstadium: Schrumpfnieren.	Endstadium: Amyloidschrumpfnieren.
Andere Organbeteiligungen: Herz, Darm, Milz, Leber; periphere Nerven, Muskulatur, Haut und Gelenke (vergl.S.15-22).	Gemeinsame weitere Organmanifestationen: Milz, Leber, Darm, periphere Nerven.	Andere Organbeteiligungen: Milz, Leber, Darm, Nebennieren, selten periphere Nerven (74).
Diagnostische Sicherung: (vergl. S. 134) Muskelbiopsie, Hautbiopsie. Immundiagnostik: Antikörper zytoplasmat. Gefäßantigene, Austr.-AG, Komplementschwund.		Diagnostische Sicherung: Kongorotschwund (72), Rektumbiopsie (64, 67, 72). Alpha-2-Globulin-Vermehrung (64).

Klinisches Beispiel VII

64 Jahre, weiblich

Im vorliegenden klinischen Beispiel VII wird eine Vasculitis allergica RUITER vorgestellt, die hier durch eine Sensibilisierung gegen Insulin ausgelöst wurde. Diese histologisch gesicherte Vaskulitis findet in unserem Fall ihr klinisches Korrelat in einem generalisierten, makulopapulösen, nekrotisierenden Exanthem, wie es als eine mögliche Exanthemform der Vasculitis allergica cutis in der Literatur beschrieben wird (75).

Es geht in diesem klinischen Beispiel unter anderem darum, diesen von RUITER (76) beschriebenen Formenkreis der Gefäßveränderungen von der Panarteriitis nodosa abzugrenzen. Diese Abgrenzung gelingt im vorliegenden Fall leicht, da die für die P. nodosa charakteristischen viszeralen Organmanifestationen fehlen, doch sind Verlaufsformen dieser allergischen Vaskulitis bekannt geworden, die eine Gefäßbeteiligung im Bereich der Nieren, des Darms, des Herzens, der Nerven und der Muskulatur aufwiesen (75). Viele Autoren sprechen dann von der sog. Hypersensitivitätsangiitis, die durch exogene Allergisierung - meist durch Medikamente - hervorgerufen wird, und ordnen sie als Sonderform der Panarteriitis nodosa unter (3, 23, 78).
Eine tabellarische Übersicht wird jedoch die Kriterien herausarbeiten, die in der Regel eine Abgrenzung der Vasculitis allergica von der eigentlichen Panarteriitis nodosa ermöglichen.

1) ANAMNESE a) Familienanamnese:

Keine Hinweise auf eine besondere Erkrankungsdisposition, insbesondere nicht auf eine allergische Diathese.

b) Eigenanamnese:

Kinderkrankheiten: Masern, Diphtherie, Rachitis.

1963	Thrombophlebitis im linken Bein.
Seit 1965	ist ein Diabetes mellitus bekannt. Es gelang die Einstellung des Diabetes mit Diät und oralen Antidiabetika.

Fortsetzung der Eigenanamnese:

Seit mehreren Jahren (keine exakten Angaben) trat regelmäßig zur Zeit der Gräser- und Baumblüte von Mai bis Juli eine allergische Rhinitis auf. Symptomatik: Juckreiz in der Nase, Niesattacken, wäßrige Sekretion aus der Nase, Behinderung der Nasenatmung. Tränen der Augen durch gleichzeitige Konjunktivitis. Eine atopische Dermatitis begleitete gelegentlich die allergische Rhinitis: Es kam zu papulovesikulösen, stark juckenden Hautveränderungen im Bereich des Gesichts und des Nackens. Aus der Literatur ist hinreichend bekannt, daß die allergische Rhinitis und die atopische Dermatitis häufig kombiniert auftreten. Das oft dazu noch vorhandene Asthma bronchiale lag im unserem Fall nicht vor.

August/September 1971: Inappetenz, häufiges Erbrechen, Gewichtsabnahme um 10 kg, Pruritus, jedoch kein Ikterus.

Am 15.9.1971 erfolgte die Klinikeinweisung wegen Hepatitisverdacht, weil sich ein generalisierter Ikterus entwickelt hatte und ambulant stark erhöhte Werte der Transaminasen ermittelt wurden.
Gleichzeitig kam es zur Entgleisung des Diabetes mellitus.

2) KLINISCHE SYMPTOMATIK

A) Diabetes mellitus

Der seit 1965 bekannte Diabetes mellitus ließ sich mehrere Jahre mit Zuckerdiät und oralen Antidiabetika unter Kontrolle halten. Es kam jetzt jedoch zu einer Entgleisung des Diabetes mit Blutzuckerwerten über 250 mg% und einer Glukosurie von ca. 3,3%. Diese Entgleisung stand wahrscheinlich mit der Exazerbation der chronischen Hepatitis (siehe unten) in ursächlichem Zusammenhang.

Da die oralen Antidiabetika ab diesem Zeitpunkt nicht mehr ausreichten, den Diabetes gut einzustellen, ging man dazu über, mit Insulin zu therapieren. Die Blutzuckerwerte normalisierten sich. Nach ungefähr 10 Tagen entgleiste der Diabetes erneut.

Überhaupt sprachen die Blutzuckerwerte kaum mehr auf Insulin an, so daß man von einer Insulinresistenz sprechen mußte.

An den Insulininjektionsstellen im Oberschenkelbereich zeigte sich eine deutliche allergische Hautreaktion mit lokalem Erythem und entzündlichen Infiltrationen. Schließlich entwickelte sich ein generalisiertes, stark juckendes Exanthem bestehend aus makulopapulösen, später hämorrhagischen Effloreszenzen mit zentralen Nekrosen. Die histologische Untersuchung des durch Probeexzision aus einer frischen Effloreszenz gewonnenen Materials ergab die Diagnose einer Vasculitis allergica cutis.

Histologischer Befund:

Im Zentrum sieht man eine erodierte Papel mit einer leukozytär durchsetzten, fibrinhaltigen Schuppenkruste bedeckt.

Im Corium findet man eine deutliche Vaskulitis des oberen Gefäßplexus mit Endothelschwellung, Ödem sowie einem manschettenförmigen Infiltrat bestehend aus Lymphozyten, wenigen Eosinophilen sowie sog. Kernstaub. Stellenweise ist eine Erythrodiapedese zu beobachten. - Hier sind alle histologischen Eigenschaften einer Vasculitis allergica RUITER erfüllt, wie sie in der Literatur beschrieben werden (75, 76).

Immunfluoreszenzmikroskopischer Befund:

Es gelang der Nachweis von fluoreszenzmarkiertem Anti-IgM bis zu einem Titer von 1:10 im Bereich der Haut.

Nach vergeblichem Versuch, durch Umstellung von Rinder- auf Schweineinsulin und von Depot- auf Altinsulin ein Abheilen des Arzneimittelexanthems zu erreichen, wurde Insulin abgesetzt, zumal die Blutzuckerwerte kaum mehr auf Insulin ansprachen. Unter der Eugluconmedikation und zusätzlicher Kortikoid- und Imurektherapie, die auch wegen der chronisch-aggressiven Hepatitis indiziert war, heilten die Effloreszenzen der Vasculitis allergica narbig ab und die Blutzuckerwerte normalisierten sich.

Neben der Insulinallergie kam es im Laufe des Klinikaufenthaltes auch zu Unverträglichkeitsreaktionen gegen Bromsulphalein und gegen Röntgenkontrastmittel im Form von Kreislaufreaktionen. Es bestand also eine polyvalente Allergisierung.

B) Chronisch-aggressive Hepatitis

Klinische Symptome und Befunde:
Hepatomegalie eine Hand breit unter dem rechten Rippenbogen, derbe Konsistenz, Druckschmerzhaftigkeit; generalisierter Ikterus, dunkelbrauner Urin, entfärbter Stuhl; Pruritus und verschorfte Kratzeffekte; Anorexie, Übelkeit und Erbrechen mit den Folgen hochgradiger Gewichtsabnahme von ca. 10 kg in zwei Monaten.
Laborwerte: GOT 290 mU, GPT 202 mU, Bilirubin 5,1 mg%, alkal. Phosphatase 74 mU, Quickwert 83 %.
Elektrophorese:
Schwere, entzündliche Dysproteinämie mit breitbasiger Vermehrung der Gammaglobuline auf 38 rel.% und relativer Verminderung der Albumine auf 40 rel.%.
Bei detaillierter Auswertung der Immunglobuline fand man eine signifikante Vermehrung sämtlicher Immunglobuline:
IgA 510 mg/100 ml, IgG 1950 mg/100 ml, IgM 208 mg/100 ml.
Australia-Antigen war negativ.
Positive Autoimmunreaktionen mit Leberantigenen.
Verminderung des Komplementspiegels im Serum (Beta-1C-Globulin= 173 mg/100 ml).
Histologischer Befund eines Leberblindpunktates:
Verbreiterte periportale Felder mit stark verbreitertem Bindegewebe und Pseudogallengangswucherungen sowie einem lebhaft entzündlichen Zellinfiltrat; Mottenfraßnekrosen; abschnittsweise Destruktion der Läppchenparenchymstruktur; diffuse RES-Zellvermehrung in den Läppchen. Durch eine trübe Schwellung der Leberepithelien erscheinen die Sinusoide komprimiert.
Diagnose: Floride, aggressiv chronische Hepatitis vom Typ IIa bis II b mit partiell fortgeschrittenem, jedoch nicht zur kompletten Zirrhose gesteigertem Läppchenparenchymumbau.

C) Entwicklung einer akuten Iridozyklitis des linken Auges am 2. Tag des Klinikaufenthaltes. Behandlung mit Cortisumman und Beroscopol-Tropf.

3) EPIKRISE

Hier liegt also eine Insulinvaskulitis vom Typ Vasculitis allergica cutis RUITER (76) vor, wie histologisch gesichert werden konnte.

Bei der Insulinallergie kann es den literarischen Angaben zufolge zu sehr verschiedenen immunologischen Reaktionen kommen:

Es finden sich Überempfindlichkeitsreaktionen vom Sofort-Typ, entweder in Form einer Anaphylaxie (82) mit generalisierter Urtikaria, anaphylaktischem Schock oder Quincke-Ödem (82), vermittelt durch hitzelabile, homozytotrophe Antikörper vom Reagintyp (IgE-Globuline) (83) oder in Form einer Arthus-Reaktion durch Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen innerhalb der Gefäßwände mit den Folgen einer Vaskulitis (75, 78, 79). Daneben kann es auch zur Insulinüberempfindlichkeit vom Tuberkulintyp (verzögerte Reaktion) kommen (82).

Viele Autoren ordnen der Vasculitis allergica als pathogenen Mechanismus eine Antigen-Antikörper-Reaktion zu und behaupten, daß sie eine Immunkomplexvaskulitis darstelle (75,78,79),andere meinen, sie werde durch Reagine vom Typ der IgE-Immunglobuline verursacht. Eine endgültige Klärung steht noch aus, nicht zuletzt deshalb, weil die IgE-Bestimmung in Abhängigkeit von einer bestimmten Allergenstimulierung wegen der äußerst niedrigen IgE-Titer erst seit jüngster Zeit möglich ist.

Nach den neueren Literaturangaben gelingt es heute, Insulin-Anti-Insulin-Komplexe nachzuweisen und diese sind nach FEDERLIN in der Lage, eine Vaskulitis auszulösen (80, 81). Durch fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen wurden bei solchen allergischen Vaskulitiden IgM und Komplement in den Gefäßwänden gefunden (75). Es ist bekannt, daß Insulin selbst echte Antigeneigenschaften besitzt (81, 82) und daß dessen korrespondierende Antikörper zur IgM-Fraktion gehören (81), wenn auch viel häufiger Verunreinigungen und Zusätze für Überempfindlichkeitsreaktionen verantwortlich sind (81, 84).

Durch mehrfaches Umsetzen der Insulinpräparate von Rind- auf Schweineinsulin und von Depot- auf Altinsulin gelang es im vorliegenden Fall nicht, das Exanthem zur Abheilung zu bringen.

Eine allergische Reaktion gegen das Fremdeiweiß des Spendertiers und gegen Depotsubstanzen kann man in unserem Fall also weitgehend ausschließen. Es hat sich herausgestellt, daß Kreuzallergien zwischen verschiedenen Insulinpräparaten durch die fast übereinstimmende Primärstruktur der Insuline bedingt sein könnten (82).

Im vorliegenden klinischen Beispiel gelang neben der histologischen Sicherung der Vasculitis allergica auch immunfluoreszenzmikroskopisch der Nachweis von fluoreszenzmarkiertem Anti-IgM als Hinweis einer IgM-Einlagerung in die Haut. Daß es sich dabei, um die erwähnten, in der IgM-Fraktion wandernden Insulin-Antikörper handelt, ist wahrscheinlich, jedoch mit der letzten Sicherheit nicht belegbar. Der IgM-Spiegel im Serum war signifikant erhöht, allerdings auch die Konzentrationen der IgA- und IgG-Immunglobuline. Ob sich dahinter Insulin-Antikörper verbargen, wurde nicht direkt bewiesen. Immerhin wäre auch die IgG-Erhöhung bei bestehender Insulinresistenz durch die zu der IgG-Fraktion gehörenden, neutralisierenden Insulin-Antikörper (81) erklärbar. Die festgestellte Komplementdepression könnte für die Bildung komplementbindender Immunkomplexe sprechen. Allerdings reicht der bekannte Leberschaden aus, um über eine Verminderung der Synthese ein Absinken des Komplementspiegels zu bewirken. Auch die Erhöhung sämtlicher Immunglobuline paßt ins Bild der chronisch aggressiven Hepatitis. Die Immunkomplexgenese der vorhandenen Vasculitis allergica läßt sich also in unserem Beispiel nur vermuten, nicht aber beweisen.

Von vielen anderen Medikamenten ist bekannt geworden, daß sie eine allergische Vaskulitis auslösen können. Dazu gehören Chlorpromazin, Barbiturate, Hydantoine, Phenylbutazon, Antikoagulantien, Thiourazil, Sulfonamide, Streptomycin und andere Verbindungen (77). - Es ergibt sich die Frage, ob mit Sicherheit das Insulin als verantwortliches Antigen für die Vasculitis allergica im vorliegenden Fall anzusehen ist. Während des Klinikaufenthaltes reagierte die Patientin auch überempfindlich gegen Bromsulphalein und gegen das Röntgenkontrastmittel; es besteht also eine polyvalente Allergisierung.

Auch die anamnestisch angegebene,rezidivierende allergische Rhinitis und die atopische Dermatitis passen zu diesem Bild und bestätigen eine mit Sicherheit vorhandene allergische Diathese. Ob hier also das Insulin als sensibilisierendes Antigen für die Vasculitis allergica allein verantwortlich ist, oder ob nicht auch partielle Antigengemeinschaften zwischen den verschiedenen Antigenen im Sinne einer Gruppensensibilisierung eine Rolle spielen könnte, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen. - Bromthalein kann erwiesenermaßen, wenn auch selten, zu allergischen exanthematösen Hautveränderungen führen (85, 86, 87, 88), jedoch ist bisher keine Bromthalein-Vaskulitis bekannt geworden.

Aber der zeitliche Zusammenhang der intramuskulären Insulininjektionen mit dem Auftreten lokaler allergischer Reaktionen und mit der Entstehung eines generalisierten Exanthems als Folge der Vasculitis allergica und die prompte Reversibilität dieser Hautveränderungen nach Absetzen des Insulins sprechen für eine Insulinallergie.

In unserem Beispiel entwickelte sich simultan zu der Insulinallergie eine Insulinresistenz. Aus der Literatur ist dieses gemeinsame Auftreten hinreichend bekannt (82, 83). Die erste Entgleisung des Diabetes mellitus Mitte Sept.1971 wurde mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Exazerbation der chronisch aggressiven Hepatitis hervorgerufen u. es gelang,den Diabetes gut mit Insulin einzustellen, während die spätere, erneute Diabetes-Entgleisung nicht mehr mit Insulin beherrscht werden konnte und wahrscheinlich durch neutralisierende Insulin-Antikörper bedingt war.

Die Ätiologie der Iridozyklitis bleibt unklar, allenfalls infektallergische Vorgänge könnten von Bedeutung sein.

Die nun folgende Tabelle zeigt, daß sich in der Regel die Vasculitis allergica RUITER sowohl klinisch, als auch histologisch und immunologisch eindeutig von der vaskulären Entzündungsreaktion der Panarteriitis nodosa abgrenzen läßt. (Tab. VII, 1 und 2)

Tab. VII, 1

VASCULITIS ALLERGICA RUITER — ABGRENZUNG der von der PANARTERIITIS NODOSA

Pathogenese:
Die Vasculitis allergica beruht auf infektionsallergischen oder arzneimittelallergischen Reaktionen. Der Beginn der Vasculitis bei Infekten oder bei Einnahme bestimmter Medikamente, die als potentielle Antigene bekannt sind, und deren Heilung nach Ausschaltung des Infektes oder des Pharmakons sprechen für diese Genese (75-79).

Die Mehrzahl der experimentellen Untersuchungen stützen die These, daß es sich bei der Vasculitis allergica um eine Frühreaktion nach Art des Arthus-Phänomens handelt, das durch Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen in den Gefäßwänden hervorgerufen wird (75, 78, 79). Viele Autoren neigen deshalb dazu, in der Vasculitis allergica RUITER eine Immunkomplexvasculitis zu sehen (23, 75, 78, 79); betroffen sind besonders die Arteriolen des oberen Koriums (75, 76). Nur in Ausnahmefällen kommt es zu anderen Organbeteiligungen (siehe Klinik).

Pathogenese: (vergleiche die Seiten 124-127)
Es kommt zur Einlagerung von Antigen-Antikörper-Komplexen in die Wand arterieller Gefäße kleiner und mittlerer Größenordnung. Antigene aus dem Zytoplasma von Gefäßintimazellen treten mit den korrespondierenden Gefäßantikörpern zu komplementbindenden Immunkomplexen zusammen (19, 201, 202). In Einzelfällen spielen das Australia-Antigen und seine korrespondierenden Antikörper eine pathogenetische Rolle (204-207). Diese Immunkomplexe werden vornehmlich in die Gefäße folgender Organe eingelagert und führen so zur Panarteriitis: Niere, Magen-Darm, Herz, ZNS, Muskulatur und in die Vasa nervorum.

Neben der Immunkomplexeinlagerung sind perivaskuläre Infiltrate mit immunologisch aktivierten Lymphozyten von Bedeutung, denn sie sollen für die chronisch autonome Progredienz der Panarteriitis nodosa verantwortlich sein (19).

Tab. VII, 2

A B G R E N Z U N G der

VASCULITIS ALLERGICA RUITER von der PANARTERIITIS NODOSA

Klinik:

Die Vasculitis allergica ist durch polymorphe Hauterscheinungen gekennzeichnet, die Folge einer aseptischen, fakultativ nekrotisierenden Arteriolitis des oberen Koriums sind (75). Ein breites Spektrum an Effloreszenzen wie Urticae, Erytheme, Petechien, Ekchymosen, hämorrhagische Papeln mit Blasenbildung und/ oder zentralen Nekrosen kann zur Darstellung kommen (75).

In Ausnahmefällen findet man eine zumindest begrenzte Organpolytopie mit Arthritis, Polyneuritis, abdominellen Beschwerden, evtl. Nieren- und Herzbeteiligung.

Histologie: (75, 76)

1) Herdförmige Arteriolitis mit fibrinoider Verquellung oder Nekrose der Gefäßwand, mit Stenosierung des Lumens durch Endothelproliferation oder mit Verschluß durch hyaline Thromben.
2) Perivaskuläre Infiltrate von neutrophilen Granulozyten, Eosinophilen u. Lymphozyten mit starkem Kernzerfall. Ödem und fakultative Erythrodiapedese in die weitere Gefäßumgebung.

Häufung bei Frauen mittleren u. höheren Alters.

Klinik: (vergleiche die Seiten 15-22)

Die Panarteriitis nodosa ist eine schwere hyperergische Gefäßerkrankung mit Polyneuritis, abdominellen Beschwerden, Nephritis (Hypertonie, Urämie), Koronararteriitis, interstitieller Myositis und Arthralgien, also einer Fülle von nahezu obligaten Organmanifestationen.

Daneben kommen bei 30-40 % der Fälle auch Hautveränderungen vor: subkutane Knötchen und flächenhafte Hautblutungen als Folge von Gefäßalterationen.

Histologie: (23)

1) Panangiitis der kleinen u. mittelgroßen Arterien: Anfangs fibrinoide Degeneration der Intima u. Media, dann granulierende Entzündung mit Infiltration der Media und Adventitia.
2) Perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate.
3) Gefäßverschlüsse durch Intimawucherungen u. lokale Thromben mit den Folgen multipler Infarkte.

Männer aller Altersstufen sind bevorzugt.

Nach der ausführlichen Behandlung der kasuistischen Beiträge, wollen wir uns die Frage vorlegen:

Zu welchem Ergebnis führen solche Versuche der Abgrenzung kollagenoseähnlicher Krankheitsbilder von den echten Kollagenosen?

Die klinischen Beispiele III - VII weisen hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatik viele Ähnlichkeiten mit dem viszeralen Lupus erythematodes bzw. der Panarteriitis nodosa auf und dennoch handelt es sich um Erkrankungen völlig andersartiger Genese, nämlich um pathologische Prozesse auf arzneimittelallergischer oder degenerativer Grundlage oder um chronisch entzündliche Prozesse lupoider Prägung. Insgesamt wird also deutlich, daß klinische Methoden allein den letztverbindlichen Entscheid nicht zulassen, für den die moderne Immundiagnostik oder histologische Befunde den einzig gültigen Beleg erbringen können.

Die epikritischen Betrachtungen, in denen die klinischen Beispiele diskutiert wurden, haben gezeigt, daß ein solcher Abgrenzungsversuch doch meist gelingt, wenn man die moderne Serologie, die Histologie zusammen mit den bekannten Häufigkeiten der Organmanifestationen bei den verschiedenen Kollagenkrankheiten berücksichtigt. Es entspricht dem Anliegen dieser Arbeit, alle jene Erkrankungen scharf abzutrennen, die sonst allzu leicht die Grenze zu den eigentlichen Kollagenosen verwischen könnten.

Das nächste Kapitel wird sich mit der Frage der Übergangs- und Mischformen bzw. Komplikationen bei den Kollagenosen und kollagenoseähnlichen Krankheiten beschäftigen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle lassen sich Übergangs- und Mischformen weitgehend ausschließen.

4) ZUR FRAGE DER ÜBERGANGS- UND MISCHFORMEN BEI DEN KOLLAGENOSEN UND DEN KOLLAGENOSEÄHNLICHEN KRANKHEITEN

Es ist immer noch Anschauungsfrage, nicht aber gesicherte wissenschaftliche Erkenntnis, ob kollagenoseähnliche Krankheiten in die eigentlichen Kollagenosen übergehen können. Einige Autoren behaupten den Übergang der chronischen rheumatoiden Polyarthritis zur Panarteriitis nodosa (93). Andere beschreiben, daß sich die P. nodosa aus chronischen Australia-Antigen-positiven Hepatitiden entwickeln kann (91). Viele Autoren behaupten den möglichen Übergang der chronischen rheumatoiden Polyarthritis (cP) zum Vollbild des viszeralen Lupus erythematodes (95, 96, 98). Dagegen wurde auch das Bild einer malignen cP vorgestellt, die durch das Auftreten von antinukleären Faktoren und LE-Zellen charakterisiert ist, dennoch auf die Gelenke beschränkt bleibt (220). Tatsächlich legen solche Beobachtungen nahe, Übergänge zu vermuten. Eine solche Auffassung verleitet aber allzu leicht dazu, das Bild der Kollagenkrankheiten in einem Sinne zu verwischen, dem die gesamte vorliegende Bearbeitung entgegenwirken will. Wir sind der Ansicht, daß eine subtile Diagnostik in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Zuordnung eines Krankheitsbildes zu einer bestimmten Kollagenkrankheit oder kollagenoseähnlichen Erkrankung rechtfertigt und fließende Übergänge ausschließt. So kann es sich bei dem vermeintlichen Übergang der chronischen rheumatoiden Polyarthritis in einen viszeralen Lupus erythematodes auch um Gelenkveränderungen als Frühsymptom des LED gehandelt haben, wie es nicht selten zur Darstellung kommt, ehe viszerale Manifestationen nachweisbar werden (3). Wir wissen, daß die Gelenkerscheinungen im Rahmen des LED so ausgeprägt sein können, daß sie sich sowohl klinisch als auch röntgenologisch nicht von der eigentlichen cP unterscheiden lassen (3), nur kommt es seltener zu Ankylosen. Auch Rheumafaktoren finden sich beim LED in 30 - 40 % der Fälle, so daß anfänglich die seropositive Polyarthritis wie ein eigenes Krankheitsbild im Sinne der cP anmuten kann und weitere, sich entwickelnde Organmanifestationen des LED wie ein fließender Übergang einer rheumatoiden Polyarthritis in den Erythematodes imponieren.

Beim klinischen Beispiel II innerhalb der eigenen Kasuistik lag eine solche Polyarthritis mit hochpositiven Rheumafaktoren vor, die in ihrer Ausprägung für sich zu stehen schien. Die pathologisch-anatomischen Befunde ergaben dann die Diagnose des viszeralen Lupus erythematodes. Dennoch sind wir nicht geneigt, hier einen fließenden Übergang anzunehmen. Es steht sehr in Zweifel, ob eine chronische rheumatoide Polyarthritis mit positiven LE-Faktoren nach Jahren plötzlich antinukleäre Antikörper mit Aktivität gegen native DNS entwickeln kann, wie sie für den LED pathognomonisch sind.

Eine grundsätzlich andere Problemstellung ist die Komplikation einer bestimmten Grundkrankheit durch Zweitmanifestationen. Daß diese Komplikationen möglich sind, wird bejaht:
Als charakteristische Beispiele seien hervorgehoben, die nicht seltene Amyloidose-Entwicklung bei der rheumatoiden Polyarthritis (cP) (64, 65, 69 - 73) oder die Komplikation der cP durch eine rheumatoide Arteriitis (93), die selten zur viszeralen Symptomatik führt. Aber wir sind der Meinung, daß man nicht von einer fließenden Umwandlung in eine zweite Krankheit sprechen sollte, sondern von einer echten Komplikation durch eine zwar verwandte, aber doch selbständige Zweitentwicklung.

Bei dem oben erwähnten, angeblichen Übergang der rheumatoiden Polyarthritis in die Panarteriitis nodosa handelt es sich unserer Ansicht nach eher um eine der bekannten Komplikationen einer langzeitigen Kortikosteroidbehandlung. Es ist schon von mehreren Autoren darauf hingewiesen worden, daß eine solche Behandlung eine P. nodosa provozieren kann (243, 244).

Als Komplikation möchten wir auch das Auftreten der P. nodosa bei chronischen, Australia-Antigen-positiven Hepatitiden verstehen: Fließende Übergänge müßten zumindest in Äquivalenten häufiger sein, sollten sie überhaupt zur Diskussion stehen. Die Charakteristika der chronischen Hepatitis mit Infiltration der Periportalfelder mit Plasmazellen, lymphoiden Zellen, Histiozyten und Fibroblasten und mit Übergreifen dieser Infiltrate auf das Leberparenchym (Mottenfraßnekrosen) bleiben erhalten. Sie entsprechen sicher nicht rein perivaskulären Zellinfiltraten, die mit denen einer Panarteriitis nodosa verglichen

werden dürften. Die Komplikation einer solchen Hepatitis durch eine P. nodosa geht möglicherweise auf Immunkomplexbildung zurück, die durch eine Immunantwort auf das Australia-Antigen ermöglicht wird. Mehrere Autoren konnten belegen, daß das Australia-Antigen mit seinen korrespondierenden Antikörpern in der Zirkulation zu Immunkomplexen zusammentritt (204 - 207). Durch immunfluoreszenztechnische Untersuchungen ließ sich die Einlagerung solcher Komplexe in die Gefäße verschiedener Organe wie Niere (203), Muskulatur (204) und Leber (209) nachweisen. In der Niere verursachte die Ablagerung dieser Komplexe an der glomerulären Basalmembran eine membranöse Glomerulonephritis (203). In Ausnahmefällen darf also das Australia-Antigen als das pathogene Agens der Panarteriitis nodosa angesehen werden, weshalb gut zu verstehen ist, daß die P. nodosa als Komplikation nur bei Australia-Antigen-positiven Hepatitiden zur Beobachtung kam.

Eine dritte Fragestellung ist die nach den Mischformen zwischen den Kollagenkrankheiten. SHARP und Mitarbeiter (100) haben 25 Fälle mit sog. "mixed connective tissue disease" vorgestellt, die Manifestationen des viszeralen Lupus erythematodes, der progressiven Sklerodermie und der Polymyositis aufgewiesen haben sollen und bei denen hämagglutinierende Antikörper gegen extrahierbares Nuklearantigen als Charakteristikum nachweisbar sein sollen. Auch andere Autoren beschreiben Mischformen der drei genannten Kollagenkrankheiten (96, 99) oder auch nur zwischen zweien von ihnen, wie etwa zwischen dem LED und der Sklerodermie (98, 101), dem LED und der Dermatomyositis (98) oder zwischen der Sklerodermie und der Dermatomyositis (101). Wir meinen dagegen, daß eine Abgrenzung in den weitaus häufigsten Fällen möglich ist, selbst wenn in Einzelfällen einmal eine Mischform zu imponieren scheint. In diesem Zusammenhang sollte die mögliche immundiagnostische und histologische Differenzierung nicht unterschätzt oder einfach übergangen werden. Wie aus der Tab. der immundiagnostischen Befunde (S.134) hervorgeht, sind bestimmte Immunphänomene hochspezifisch für bestimmte Kollagenkrankheiten. So läßt sich nicht nur histologisch eine gute Unterscheidung zwischen der Lupus-Vaskulitis und der

Panarteriitis nodosa treffen, sondern auch durch völlig verschiedene Muster von Immunphänomenen.

Ein Großteil der Kliniker hält eine Unterscheidung von seropositiven Kollagenkrankheiten, nämlich LED und P. nodosa, und vorwiegend seronegativen Kollagenkrankheiten, nämlich Sklerodermie und Dermatomyositis, für möglich, da bei den letzteren serologische Immunphänomene in der Regel nicht zur Darstellung kommen. Das nächste Kapitel wird zeigen, daß dementsprechend sichere Hinweise auf immunpathologische Reaktionen im Sinne einer Einlagerung von Antigen-Antikörper-Komplexen in die Wand arterieller Gefäße bei der progressiven Sklerodermie und der Dermatomyositis fehlen.

Verschiedene ätiopathogenetische Zusammenhänge können zur Differenzierung der Kollagenkrankheiten beitragen, wenn sie erkannt und durch immunologische Spezialmethoden meßbar werden. Vor allem aber eine zeitige und möglichst genaue klinische Analyse sollte helfen, selbständige Krankheiten trotz übergreifender Symptomatik als solche zu differenzieren. Eine konsequente Verlaufsbeobachtung wird unter solcher Voraussetzung oftmals entscheiden lassen, ob die Komplikation einer definierten Grundkrankheit durch einen Zweitprozeß oder doch eine fließende Umwandlung verwandter Krankheitszustände ineinander bzw. eine Mischform angenommen werden darf.

Um die Verschiedenartigkeit der Kollagenkrankheiten noch stärker herauszuarbeiten, soll in dem jetzt folgenden Kapitel auf die grundsätzlichen pathogenetischen Unterschiede eingegangen werden.

5) GRUNDSÄTZLICHE UNTERSCHIEDE IN DER ÄTIOPATHOGENESE DER SOG. KOLLAGENKRANKHEITEN

A. Lupus erythematosus disseminatus

Die Ätiologie sämtlicher Kollagenkrankheiten ist unbekannt. Auf die möglichen ätiologischen Faktoren, die zu den immunologischen Abnormitäten des Lupus erythematosus disseminatus (LED) beitragen, wird später eingegangen. Zunächst sollen hier die gesicherten Ergebnisse zur Pathogenese der vaskulären Schädigungen beim LED aufgeführt werden.

Serologische Studien zeigen, daß eine große Vielfalt von Antikörpern in den Seren von Erythematodeskranken zu finden sind, die sich gegen nukleare, zytoplasmatische und Serumprotein - Antigene richten (siehe Tabelle). Einige dieser Antikörper kreuzreagieren mit bakteriellen und viralen Polynukleotiden. Deshalb ist es möglich, daß sowohl exogene als auch native und veränderte Gewebsantigene als Immunogene dienen können (102).

Die Immundiagnostik ermöglicht den Nachweis antinukleärer Seroreaktionen gegen eine Vielzahl verschiedener Kernantigene, die jeweils verschiedenen, spezifischen Antikörpern entsprechen, nämlich Antikörpern gegen native Doppelstrang-Desoxyribosenukleinsäure (NDNS) (112 - 116), einstrangige denaturierte DNS (SDNS), (114, 115), Nukleoprotein (117, 118), lösliche Kernantigene (112), Sm-Antigen und Ribonukleoprotein (102). Diese Antikörper können nahezu allen Immunglobulinfraktionen angehören (107), finden sich aber besonders im Bereich der 7S-Gamma-G-Immunglobuline. Auch der sog. LE-Faktor als auslösendes Agens des Nukleophagozytosevorgangs beim Lupus erythematodes (LE-)-Zellphänomen gehört zu den nuklearen Antikörpern. Er reagiert mit Desoxyribonukleoprotein unter Komplementverbrauch und es handelt sich um ein Gamma-Globulin mit der Sedimentationskonstante 7S von SVEDBERG und mit einem Molekulargewicht von 160 000, das ihm ermöglicht, die Plazentaschranke zu passieren. Entgegen lange anhaltender Vermutungen kann er jedoch nicht das eigentliche pathogene Agens der Erkrankung sein,

ANTIKÖRPER IN LED-SEREN (102)

I. Antikörper gegen nukleare Bestandteile
   a. Native DNS
   b. Einstrangige DNS
   c. Nukleoprotein
   d. "Carbohydrate-Protein"-Antigene, Sm-Antigen u. a.
   e. RNS-Protein (ENA)

II. Antikörper gegen zytoplasmatische Bestandteile
   a. Ribosomen (empfindlich gegen Ribonuklease)
   b. Carbohydrate-Antigene
   c. Lipidantigene

III. Antikörper gegen Gammaglobuline

IV. Antikörper gegen Gerinnungsfaktoren

V. Antikörper gegen Erythrozyten

VI. Thrombozytenantikörper

VII. Lymphozytenantikörper
   a. T-Zell-Determinanten
   b. Histokompatibilitätsantigene ?

VIII. RNS-Antikörper
   a. Einstrangige Polyribonukleotide (Poly A)
   b. Doppelstrangige Polyribonukleotide

da er nach Plazentapassage beim Kind zwar ein LE-Zell-Phänomen für mindestens 3 Monate, aber nicht einen viszeralen Lupus erythematodes auslöst. Das LE-Zell-Phänomen entsteht folgendermaßen: Die Kerne von neutrophilen Granulozyten verlieren ihre Basophilie, das Kernmaterial wird homogenisiert und löst sich vom Zytoplasma ab. Es kommt zum Zelltod, zur Freisetzung homogenisierten nuklearen Materials und zu dessen Phagozytose durch gesunde Phagozyten. Wenn mehrere Phagozyten beteiligt sind, entsteht die Rosettenform des LE-Zell-Phänomens.

Von allen genannten antinukleären Faktoren ist nur einer für den LED spezifisch, nämlich der gegen native Doppelstrang-DNS gerichtete Antikörper (107, 108, 116). Daneben hat er sich als Indikator der Krankheitsaktivität als besonders brauchbar erwiesen, da er sich bei 96% der LED-Patienten fast ausschließlich in aktiven Stadien nachweisen läßt (102, 112, 113) und während der Remissionen verschwindet (113). Der Anti-NDNS-Titer ist bei Nierenbeteiligung besonders hoch (111). Im Gegensatz dazu treten die gegen SDNS gerichteten Antikörper nicht nur häufig bei LED-Patienten auf, sondern sind auch bei anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises nachweisbar (102). Außerdem fehlt ihnen eine strenge Korrelation mit der Krankheitsaktivität.

Von großem Interesse sind auch Antikörper gegen zytoplasmatische Bestandteile wie Ribosomen (Ribonukleoprotein), Carbohydrate-Antigene und Lipidantigene (102). Antiribosomale Faktoren sind bei Patienten mit ernster Lupus-Nephritis nachgewiesen worden. In der Genese der Leuko- bzw. Thrombozytopenie und Anämie sind Antikörper gegen zytoplasmatische Antigene dieser Zellen beteiligt, doch nicht allein verantwortlich (3). Daneben lassen sich mit immunfluoreszenztechnischen Untersuchungen gewebsgebundene Autoimmunphänomene vor allem im Bereich erkrankter Gefäßbezirke nachweisen, bei Nierenbeteiligung im Bereich der glomerulären Basalmembran, bei der LIBMAN-SACKS-Karditis positive Fluoreszenz subsarkolemmaler und sarkolemmaler Verteilung (121).

Von den gegen Serumbestandteile gerichteten Antikörpern müssen hier die Rheumafaktoren und die Antikörper gegen die Gerin-

nungsfaktoren VIII, IX oder Thromboplastin, seltener die gegen XI und XII gerichteten Erwähnung finden, da es bei solchen Patienten zu ernsthaften Blutungen kommen kann (120). Allenfalls die Bedeutung unspezifischer Begleitphänomene haben Thyreoglobulin-Antikörper (16) und Antikörper gegen glatte Muskulatur (16), da hier kein entsprechendes klinisches Korrelat gefunden wurde.

Serienmäßige Untersuchungen mit ausgewählten Antikörpern und zirkulierenden Antigenen haben verschiedene Polynukleotide und Gammaglobuline mit der Bildung von humoralen Immunkomplexen in Zusammenhang gebracht.
NDNS - Anti-NDNS und SDNS - Anti-SDNS sind die wichtigsten beteiligten Systeme und in einer geringeren Anzahl von Fällen scheinen Komplexe aus Ribonukleoprotein und deren korrespondierenden Antikörpern eine Rolle zu spielen (102, 122, 123, 126). Außerdem gibt es Hinweise, daß in LED-Seren anzutreffende Kryoglobuline mit Gammaglobulin - Anti-Gammaglobulin - Komplexen in Verbindung zu bringen sind (124, 125). Serumkryoglobuline sind während der Perioden akuter Krankheitsaktivität, besonders bei Patienten mit nachgewiesener Lupus-Nephritis demonstriert worden. Renale Biopsien von Patienten mit zirkulierenden Kryoglobulinen zeigten signifikante Quantitäten von IgM-Ablagerungen; in mehreren dieser Biopsien und auch in der Zirkulation waren Rheumafaktoren anzutreffen (102).

Mehrere Beobachtungen stützen die Hypothese, daß Antigen-Antikörper-Komplexe während des Krankheitsverlaufes im Serum gebildet werden: Die abwechselnde Titerhöhe von Antigen und Antikörper bei den NDNS- und SDNS-Systemen, der gleichzeitige Nachweis von Antigen und Antikörper im Serum, der Anti-NDNS-Titer-Anstieg nach Desoxyribonuklease-Behandlung, die strenge Korrelation hoher Antikörper-Titer gegen NDNS und der Komplementdepression mit der klinischen Aktivität.

Die Quelle der NDNS und SDNS im Serum bleibt Gegenstand der Spekulation. Doch läßt sich mit Sicherheit sagen, daß die alleinige DNS-Freisetzung nicht ausreicht, ihre Antigenität zu erklären, denn nach anderen Prozessen, die mit Sauerstoffmangel und

Gewebedestruktion einhergehen,wie z.B. nach größeren Operationen (109), läßt sich DNS mit der Counterimmunelektrophorese in der Zirkulation nachweisen, ohne daß jemals DNS-Antikörper gebildet werden. Auf irgendeine Weise muß die Immuntoleranz beim LED durchbrochen werden. Wegen der bekannten Photosensibilität der Erythematodes-Kranken ist die Rolle der ultravioletten Strahlung als ein möglicher ätiologischer Faktor diskutiert worden. UV-bestrahlte DNS, ein starkes Antigen, könnte theoretisch dafür verantwortlich sein, daß die Toleranz gegen die native DNS durchbrochen wird (139, 140). An Kaninchen konnte man zeigen, daß UV-bestrahlte DNS und deren korrespondierenden Antikörper zu Immunkomplexen zusammentreten, die dann ihrerseits eine Glomerulonephritis auslösen (138).

Gewebeuntersuchungen, die an durch renale Biopsien und durch Autopsie erhaltenenem Nierenmaterial durchgeführt wurden, lieferten außerdem weitere Beweise für die heterogene Natur der Immunkomplexablagerungen. Durch Immunfluoreszenzstudien konnte man belegen, daß hauptsächlich IgG-(133-135) und IgM-Globuline (135) in Verbindung mit Komplement in den Nieren abgelagert werden. Drei hauptsächliche Verteilungsstrukturen wurden in den Glomeruli gefunden (102): Mesangiale Niederschläge wiesen eine unregelmäßig homogene Verteilung zwischen den Kapillarwindungen auf. Dieses Muster wurde bei Patienten mit klinisch aktiver Erkrankung und mit Komplementdepression nachgewiesen, aber es gelang weder, den einfachen mikroskopischen Hinweis auf die glomeruläre Abnormität zu gewinnen, noch wurde eine signifikante Proteinurie festgestellt. Offenbar dient das Mesangium dazu, makromolekulare Substanzen zu beseitigen und wenn es von ihnen durchsetzt ist, dann werden die Komplexe entlang der Basalmembran abgelagert. Bestimmte Patienten mit wiederholten Episoden erniedrigten Komplementspiegels entwickelten keine Proteinurie und ihre Nieren zeigten mesangiale Ablagerungen. Jedoch bei anderen Erythematodes-Kranken waren minimale mesangiale Niederschläge in frühen Krankheitsstadien mit granulären Glomerulusablagerungen kombiniert, was darauf hinweist, daß bestimmte Immunkomplextypen eine Affinität für glomeruläre Basalmembranen besitzen. Bei weiter fortgeschrittenen Nephri-

tintypen kamen grobklumpige Niederschläge an den Basalmembranen zur Beobachtung.

Unterschiede wurden auch bei den im Glomerulum vorhandenen Immunglobulintypen gesehen. In bestimmten Fällen konnten ausschließlich IgG-, in anderen eine Mischung von IgG- und IgM- und selten vorwiegend IgM-Ablagerungen nachgewiesen werden. Auch selektive Niederschläge von IgG-Subklassen fanden sich in Einzelfällen. (133-135)

Einen weiteren Beleg für die Heterogenität der Immunkomplexe bringt die Untersuchung der Verteilung von Komplementkomponenten (102): Entweder sind sowohl C1q- als auch C3- oder nur C3-Globuline im Glomerulum vorhanden. Beide Verteilungstypen treten zusammen mit Immunglobulinniederschlägen auf. Es gibt sogar Hinweise, daß verschiedene Wege der Komplementaktivierung beschritten werden. Darauf wird hier aber nicht intensiv eingegangen (128).

Isolierung der Glomeruli von Nieren mit ernsten Lupus-Glomerulonephritiden und Behandlung dieser Glomeruli mit Säurepuffern und Desoxyribonuklease zeigen, daß bestimmte Antikörper-Typen selektiv konzentriert sind. In den Glomeruli der meisten Patienten sind Anti-SDNS- und Anti-NDNS-Antikörper gefunden worden (130-133). Die Behandlung von Gewebebezirken dieser Nieren mit hochmolekularer Salzlösung und mit Säurepuffern hat es ermöglicht, sowohl die Existenz von NDNS alsauch von SDNS-Antigen (130) mit hochgradig gereinigten,fluoreszenzmarkierten Anti-NDNS- und Anti-SDNS-Antikörpern zu belegen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die unterschiedlichen Verteilungsmuster der mesangialen und glomerulären Ablagerungen, die Differenzen zwischen den Immunglobulintypen, die Niederschläge verschiedener Komplementkomponenten und schließlich die Isolierung mehrerer Antigene und Antikörper aus den Glomeruli die Heterogenität der abgelagerten Immunkomplexe beweisen. Diese Untersuchungen liefern bestätigende Angaben über die glomeruläre Lokalisation von Polynukleotid-Immunkomplexsystemen,bei denen NDNS, SDNS und Ribonukleoprotein beteiligt sind Forschungsergebnisse, die auf die Bedeutung von Gammaglobulin-

Anti-Gammaglobulin - Komplexen hinweisen, sind ebenfalls angeführt worden.

Die Erkrankung des zentralen Nervensystems im Rahmen des viszeralen Lupus erythematodes scheint ebenfalls mit einer Vaskulitis der kleinen Gefäße im Zusammenhang zu stehen. Außerdem gibt es Hinweise, daß sich Immunkomplexe aus der zerebrospinalen Flüssigkeit in die Choroidalplexus einlagern und auf diese Weise das ZNS schädigen. So gelang immunfluoreszenztechnisch und elektronenmikroskopisch der Nachweis von Gammaglobulinablagerungen in diesen Plexus (143, 144), die sich durch Desoxyribonuklease-Behandlung zum Teil beseitigen ließen (143). Während der Perioden klinischer Aktivität in Bezug auf die ZNS-Symptomatik konnten DNS - Anti-DNS-Komplexe und ein erniedrigter Komplementspiegel in der zerebrospinalen Flüssigkeit nachgewiesen werden (145-148). Wir besitzen aber bisher zu wenig Information über die Lokalisation der Immunglobuline und des Komplementes, um so eindeutig wie im Falle der renalen Schädigung den Pathomechanismus aufzeigen zu können. Die Rolle der Immunkomplexe in der Pathogenese der ZNS-Schädigung muß erst noch durch weitere Forschung geklärt werden.

An den Basalmembranen der Haut wurden ebenfalls Ablagerungen von Komplement (153, 154) und Immunglobulinen (150-155) gefunden, die als antinukleäre Faktoren und als Basalmembranantikörper identifiziert werden konnten. Es ist möglich, daß diese Basalmembranantikörper die Haut sensibilisieren und eine Empfänglichkeit für die kutane Schädigung hervorrufen, die auf eine lokale Bildung von DNS - Anti-DNS-Komplexen hinausläuft.

Aufgrund vielfältiger Nachweise von Gammaglobulin und Komplement in den Gefäßen verschiedener Organe wie Niere (133-135), ZNS (143, 144), Haut (150-155), Milz (159, 161), Leber (159-161) Pankreas (160), Gastrointestinaltrakt (160) und im Endomyokard (156, 158, 159, 161) und durch die intensive Aufklärung der Pathogenese der renalen Schädigung kommt man zu dem Schluß, daß nach Einbau von Komplement heterogene Immunkomplexe in die Wand kleiner Gefäße verschiedener Organe eingelagert werden und zur Lupus-Vaskulitis als der anatomischen Grundlage des ganzen Krank-

heitsprozesses führen. Lupusspezifisch sind jedoch nur DNS - Anti-DNS - Komplexe. Diese zirkulierenden Immunkomplexe sind unter klinischen Bedingungen sehr wahrscheinlich für die schubweise Ausdehnung auf bis dahin nicht erkrankte Gefäßgebiete verantwortlich.

Bei der Betrachtung der Pathogenese des viszeralen Lupus erythematodes müssen unbedingt Untersuchungsergebnisse Erwähnung finden, die auf eine Diskrepanz zwischen zellulärer Hyporeaktivität und humoraler Hyperreaktivität hinweisen (162-168). Man gewinnt mehr und mehr den Eindruck, daß bei LED-Patienten eine profunde Störung der zellulären Immunreaktion vorliegt. So konnte nachgewiesen werden, daß beim LED die peripheren, thymusabhängigen Lymphozyten (T-Zellen) drastisch vermindert (166) und Hautreaktions- bzw. Lymphozytentransformationsteste deutlich beeinträchtigt sind (162-165, 167). Da aber keine der beiden - weder die thymusabhängige noch die knochenmarksabhängige - Lymphozytenpopulation für sich allein in der Lage ist, ein volles immunologisches Reaktionsvermögen zu leisten (168, 169), ist der normale Schutzmechanismus gegen Viren (185), gegen Bakterien, aber auch gegen körpereigene Kernzerfallsprodukte gestört. Infolgedessen muß es zu einer Anhäufung von Kernzerfallsprodukten und dadurch zur Anregung der Bildung humoraler Antikörper kommen (167), die jedoch nicht zur Elimination des Antigens führt, sondern durch Bildung pathogenetisch wirksamer Immunkomplexe zum neuen immunologischen Faktor wird.

Neuere Untersuchungen zeigen, daß eine lymphozytotoxische Aktivität in den Seren der LED-Patienten vorhanden ist (170-174). Deren Ergebnisse weisen darauf hin, daß die lymphozytotoxischen Antikörper T-Zell- (173) oder Histokompatibilitätsantigen-(HLA-) Spezifität (170, 171) besitzen und möglicherweise am Zustandekommen des zellulären Immundefektes beteiligt sind. Weiterhin wurde ein Schattenphänomen an der Lymphozytenoberfläche beobachtet (170), das die Reaktion solcher lymphozytotoxischer Antikörper mit den lymphozytären Oberflächenantigenen mit HLA-Spezifität zu bestätigen scheint.

Epidemiologische, elektronenmikroskopische und serologische Studien an LED-Kranken deuten darauf hin, daß eine Vielzahl

von ätiologischen Faktoren zu den immunologischen Abnormitäten beiträgt.

Die genetische Prädisposition wurde für den viszeralen Lupus erythematodes in der Literatur immer wieder bestätigt (190-192). Eine mögliche Ursache für die Entwicklung der Autoimmunreaktionen könnte eine ererbte Abnormität aller zur Antikörperbildung befähigten Zellen des Organismus sein. Diese genetische Abnormität hätte zur Folge, daß die physiologische Immuntoleranz gegenüber körpereigenen Zellen verlorengeht. Die autoimmunologische Reaktionslage kann dann durch Kälte, Nässe, Traumen, Strahlen und chemische Einwirkungen provoziert werden. Für diese Konzeption spricht als Zeichen einer abnormen Immunitätslage das Auftreten von Rheumafaktoren, biologisch falsch positiver Wassermannreaktion, positivem Coombstest und antinukleären Antikörpern bei gesunden, symptomlosen Verwandten von LED-Patienten (193,194).

Auf die fragliche Beziehung zwischen bestimmten Histokompatibilitätsantigenen und dem viszeralen Lupus erythematodes wurde bereits hingewiesen. Diese Antigene könnten mit dem wahrscheinlich genetisch bedingten Defekt der zellulären Immunität im Zusammenhang stehen. Die natürlicherweise bei NZB-Mäusen auftretende, LED-ähnliche Krankheit und die Fähigkeit, Inzuchtstämme von diesen New-Zealand-black-(NZB-)Mäusen so zu beeinflussen, daß sie Mischlingsrassen mit einem häufigeren Auftreten einer Lupus-Nephritis-artigen Glomerulonephritis hervorbringen, zeigen die Bedeutung genetischer Faktoren bei dem Tiermodell dieser Erkrankung (102).

Die Vermutung, daß eine Virusinfektion ein potentieller ätiologischer Faktor darstellen und bei der Bildung von Immunkomplexen mitwirken könnte, haben viele Forscher geäußert. Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben tubuloretikulär-ähnliche Strukturen in den Glomerulusendothelzellen(175-179),den interstitiellen und peritubulären Kapillaren (178), der Haut (175), der Muskulatur (175) und in den Lymphozyten (175, 180-182) aufgedeckt. Von diesen Strukturen wurde anfänglich angenommen, daß sie eine morphologische Ähnlichkeit mit Myxoviruspartikeln besäßen, aber es sind Ergebnisse vorgelegt worden, die darauf hindeuten, daß es sich bei diesen Strukturen eher um ein zelluläres Reaktions-

produkt handelt (175, 176, 178). Für diese zweite Erklärungsmöglichkeit sprechen die mangelnde Spezifität (175, 178, 184) dieser virusähnlichen Strukturen für den LED und die bisher mißlungene Virusisolierung aus dem Bereich der Gefäßläsionen (183, 184).

Auf die Ähnlichkeit der bei den NZB-Mäusen auftretenden Erkrankung mit dem menschlichen viszeralen Lupus erythematodes soll hier noch einmal hingewiesen werden: Bestimmte pathologische Merkmale, die genetische Prädisposition, der Defekt bei der zellulären Immunabwehr und virusähnliche Strukturen kennzeichnen beide Erkrankungen. Nur ist es bei den NZB-Mäusen gelungen, Viren aus Organläsionen zu isolieren, zu züchten und durch zellfreie Impfung auf andere Tiere zu übertragen, die dann ebenfalls ein LED-ähnliches Krankheitsbild entwickelten (188, 189). Es bleibt also zu hoffen, daß ein solcher Virusnachweis auch beim Menschen möglich wird. - Antikörper gegen eine Vielzahl von Viren sind in hohen Titern auch beim viszeralen Lupus erythematodes des Menschen nachgewiesen worden, nämlich Antikörper gegen Masern-, Röteln-, Influenza-, Parainfluenza-, Mumps-, Reo-, RS-, Herpes- und Epstein-Barr-Viren (185-187). Dieses signifikant häufigere Auftreten der Antikörper gegenüber Virusantigenen verschiedener Herkunft ist möglicherweise doch nur Ausdruck der allgemeinen humoralen Hyperaktivität. Doch behält die Hypothese eines möglichen Virusinfektes als wesentlicher ätiologischer Faktor beim LED eine große Bedeutung und verdient, weiter im Auge behalten zu werden. Die Theorie von der Virusinduktion des viszeralen Lupus erythematodes erfährt eine wesentliche Stütze durch folgende Beobachtung:

Die Lymphozyten von LED-Patienten enthalten ein Antigen, das mit einem Antigen des Virus SP-104, einem RNA-Virus, verwandt ist. Antiseren gegen dieses Virus zeigen eine positive Immunfluoreszenz mit Lymphozyten von Erythematodes-Kranken, nicht von Gesunden und auch nicht von anderen Kranken. - Injektion des Virus bei Mäusen induziert Plasmazellvermehrung und Antikörper gegen Doppelstrang-DNA. (Aus einem noch nicht veröffentlichten Referat vom Medical Tribune) Aber der Krankheitsverlauf des LED ähnelt nicht dem einer typischen Virusinfektion, denn der LED zeigt

nicht die dafür charakteristische Limitierung, sondern im Gegenteil Schübe und Remissionen. Nicht der Virusinfekt als solcher, wenn er nachgewiesen werden sollte, bestimmt das gesamte Krankheitsgeschehen des Erythematodes, sondern erst die immunpathologischen Folgen, die durch pathogen wirksame Immunkomplexbildung ausgelöst werden.

Auf die Bedeutung der ultravioletten Strahlen als möglicher ätiologischer Faktor ist bereits hingewiesen worden.

Es bleibt noch zu erwähnen, daß die Einnahme bestimmter Medikamente wie Procainamid, Hydralazin, Hydantoin u. a. zu einem LED-ähnlichen Syndrom führen, das sogar mit antinukleären Faktoren einhergeht, sich aber von dem viszeralen Lupus erythematodes dadurch unterscheidet, daß es nach Absetzen der Medikamente in der Regel voll reversibel ist.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Immunpathogenese des viszeralen Lupus erythematodes unzweifelhaft und fest begründet ist und daß bestimmte Immunkomplexsysteme nachweislich die Lupus-Nephritis durch Ablagerungen in den Glomeruli induzieren. Die Pathogenese der Lupus-Vaskulitis anderer Organe und des ZNS-Befalls ist weniger zuverlässig geklärt, obwohl hier Antigen-Antikörper-Komplexe ebenfalls beteiligt sind. Eine große Anzahl möglicher ätiologischer Faktoren, zu denen genetische, virale, chemische und physikalische gehören, sind vorgestellt worden, jedoch keinem dieser Faktoren konnte die entscheidende Rolle zugeordnet werden. Die weitere Erforschung der Ätiologie und Pathogenese des viszeralen Lupus erythematodes kann uns dabei helfen, tiefere Einsicht in den allgemeinen Mechanismus der immunologisch induzierten Gewebsschädigung beim Menschen zu gewinnen.

B. Panarteriitis nodosa

Auch bei der Panarteriitis nodosa (P.n.) finden wir das gleiche pathogene Prinzip wie beim Lupus erythematodes visceralis: Die Einlagerung von Antigen-Antikörper-Komplexen in die Wand arterieller Gefäße kleiner und mittlerer Größenordnung und gewebsgebundene Immunreaktionen.

Mit der Immunfluoreszenztechnik lassen sich in der Gefäßwand Immunglobulineinlagerungen vom Typ der 7S- und 19S-Gammaglobuline und auch Komplementbestandteile nachweisen (203, 204, 209); zusätzlich finden sich Fibrineinlagerungen. Möglicherweise sind Antigene aus dem Zytoplasma von Gefäßintimazellen (202) für die Bindung nachgewiesener, frei zirkulierender Gefäßantikörper (19, 201, 202) verantwortlich, so daß es zur Bildung komplementbindender Immunkomplexe kommt. Diese Gefäßantikörper gehören der IgA-Globulin-Fraktion an. So gelang es, in Arterien mittlerer Größenordnung und im Endokard verschiedene gewebsspezifische Antigene unter Beweis zu stellen (202). Es handelt sich dabei um Lipo- und Glukoproteide.
Die genannten Antikörper gegen zytoplasmatische Gefäßantigene sind nach VORLAENDER in etwa 60% der Fälle im Plasma vorhanden, sind jedoch nicht organspezifisch, sondern werden vor allem in jenen Gefäßbereichen konzentriert gefunden, deren entzündliche Aktivität auch klinisch im Vordergrund steht. Durch die Komplementbindung an die beschriebenen Immunkomplexe sinkt gleichzeitig der Titer des Eigenkomplements im Serum der Patienten ab, meßbar am Beta-1C-Globulin als der repräsentativen C3-Komponente (19).

Im Unterschied zum viszeralen Lupus erythematodes finden wir andere Antigenqualitäten, die die Antikörperbildung und damit die Immunkomplexbildung auslösen. Zur Diskussion stehen Antigene, die nach Infekteinfluß oder Medikamenteneinfluß sekundär in den Gefäßen gebildet werden.

Während der experimentellen Serumkrankheit bildet sich beim Kaninchen eine nekrotisierende Arteriitis aus, deren histologisches Erscheinungsbild der Panarteriitis nodosa des Menschen in vielem ähnelt. Auch diese Beobachtung unterstützt die

Immunkomplexpathogenese der P.n. Zur Bildung dieser Antigen-Antikörper-Komplexe muß man fordern, daß das verantwortliche Antigen vorher und während der Zeitspanne, in welcher die Gefäßschäden entstehen, fortwährend gebildet wird und in die Blutbahn eindringt, wo durch Kontakt mit den immunkompetenten Zellen Antikörper gegen dieses Antigen produziert werden.
In Einzelfällen spielt das Australia-Antigen und seine korrespondierenden Antikörper in der Pathogenese der Panarteriitis nodosa eine Rolle. So wurden drei Fälle von chronisch persistierender Hepatitis mit Australia-Antigenämie beschrieben, bei denen sich später das Vollbild einer P.n. als Komplikation entwickelte (91). Mehrere Forscher konnten belegen, daß das Australia-Antigen mit seinen spezifischen Antikörpern in der Zirkulation zu Immunkomplexen zusammentritt (204-207). Immunfluoreszenztechnische Untersuchungen bewiesen den Einbau solcher Komplexe in die Gefäße verschiedener Organe wie Niere (203), Muskulatur (204) und Leber (209). In der Niere bewirkt die Ablagerung dieser Komplexe an der glomerulären Basalmembran eine membranöse Glomerulonephritis (203).

Nach COCHRANE werden durch Immunkomplexe vasoaktive Amine von Thrombozyten in Freiheit gesetzt; auch basophile Leukozyten sind beteiligt. Diese Amine bewirken eine Gefäßpermeabilitätsänderung, die dazu führt, daß Immunkomplexe, aber auch andere Plasmabestandteile wie z.B. Fibrinogen aus der Zirkulation in die Gefäßwände gelangen können. Diese Störung der Gefäßpermeabilität ist zum anderen Teil auch Folge einer Aktivierung des gesamten Mesenchymstoffwechsels, die bei Entzündungsvorgängen im Bereich des Gefäßbindegewebes auftritt.

Bei 20-30% der Panarteriitis nodosa-Kranken wird auch der Rheumafaktor positiv (3), wenn auch in kleinen Titern. Unter experimentellen Bedingungen kann man durch Injektion löslicher Antigen-Antikörper-Komplexe zusammen mit dem Rheumafaktor nicht nur eine diffuse Arteriitis auslösen, sondern auch thrombotische Auflagerungen über der entzündlich veränderten Gefäßintima (210). Man glaubt daher, daß Rheumafaktoren im Zusammenspiel mit den erwähnten immunpathogenen Reaktionen bei der P.n. zur Auslösung von Thrombozytenaggregationen an der Oberfläche der Ge-

fäßintima beitragen können und somit die Entwicklung der uns von der Klinik der P.n. her geläufigen thrombotischen Verschlüsse begünstigen.

Die Gefäßveränderungen im proliferativen Stadium, das nach der frischen, fibrinoiden Nekrose mit umgebender leukozytärer Reaktion einsetzt, gehen bis zur terminalen Sklerosierung und folgen zum Teil der Spätreaktionsform der hyperergischen Entzündung, bleiben also an immunologisch kompetente Lymphozyten gebunden, die in der entzündlich veränderten Gefäßwand angereichert gefunden werden. Oft steht die chronisch autonome Progredienz und Generalisation der Gefäßprozesse zu dieser zellulären Infiltration in Parallele (19). Kürzlich konnten OHLSEN und LOFT (1973) mit Hilfe des Leukozytenmigrationstestes belegen, daß sich durch Gefäßantigene eine Aktivierung kompetenter Lymphozyten nach Art der Spätreaktionsform auslösen läßt.

Im Vergleich zum Lupus erythematodes visceralis ist bei der Panarteriitis nodosa die autoimmunologische Prägung nicht in dem Ausmaße gegeben: Es lassen sich weder Autoantikörper gegenüber nukleären Bestandteilen, noch gegenüber Blutzellen nachweisen. Auch spielen, wie wir festgestellt haben, bei der Immunkomplexbildung ganz andere Antigenqualitäten eine Rolle. Es ist also nicht nur klinisch, sondern auch immunologisch eine klare Differenzierung der Panarteriitis gegenüber der Lupusvaskulitis möglich (19).

Die Ätiologie der P.n. ist unbekannt. Bei Nerzen gelang es, nach Virusinfektionen die Entwicklung einer Immunkomplexarteriitis nachzuweisen, wobei Virusantigene auslösend verantwortlich waren. Die Frage der möglichen Virusinduktion der P.n. beim Menschen beschränkt sich nicht auf das Hepatitis-B-Virus, jedoch konnte unter klinischen Bedingungen bisher kein anderes Virus in Korrelation mit der Entwicklung einer P.n. identifiziert werden.

Es ist sicher, daß zahlreiche Medikamente eine diffuse, allergische Vaskulitis auslösen können, die manchmal dem Bild der Panarteriitis nodosa außerordentlich ähneln kann. Zu solchen Medikamenten gehören Sulfonamide, Thiourazil, Zentropil, Jodide,

Penicillin, Methamphetamin (211), Hydantoinderivate, Acethylsalizylsäure (6) etc. Auch nach Impfungen entwickeln sich gelegentlich solche Vaskulitiden (212). Im Allgemeinen weisen aber diese Fälle einen mehr akuten Krankheitsverlauf und eine signifikant bessere Prognose auf als die in Schüben und Remissionen progredient verlaufende echte Panarteriitis nodosa. Die Alterationen bei der allergischen Vaskulitis treten hauptsächlich an den kleinen Gefäßen auf; deshalb hat es der Pathologe oft schwer, die im Gegensatz zur Panarteriitis nodosa hier vielfach makroskopisch nicht sichtbaren Knötchen nachzuweisen.

Allergische Reaktionen gegen Fremdantigene medikamentösen Ursprungs müssen außerdem für die Hypersensitivitätsangiitis ZEEK (16), vielleicht auch für die WEGENER-Granulomatose und die Arteriitis temporalis diskutiert werden.

Abschließend läßt sich also sagen, daß auch die Immunpathogenese der Panarteriitis nodosa als gesichert gelten kann, wenn auch die verantwortlichen Antigenqualitäten nur zu einem geringen Teil bekannt sind.

C. Progressive Sklerodermie

Die immunpathologische Prägung ist als Wesensart nur dem Lupus erythematodes visceralis und der Panarteriitis nodosa eigen, nicht aber mit gleicher Wertigkeit der progressiven Sklerodermie und der Dermatomyositis. Letztere gehören nach Auffassung von VORLAENDER zu den vorwiegend seronegativen Kollagenkrankheiten, da sichere Hinweise auf immunpathogene Reaktionen trotz mannigfaltiger Untersuchungen bis heute nicht gegeben sind.

Immerhin kann es jedoch auch im Rahmen der progressiven Sklerodermie zu diffusen entzündlichen Gefäßveränderungen kommen, für die immunpathogene Ursachen verantwortlich sein könnten. Der primäre Sitz der Schädigung ist das Kapillarbett (216). Sklerose und parenchymale Atrophie sind Folge einer vaskulären Dysfunktion und nicht umgekehrt. Elektronenmikroskopisch lassen sich an der Basalmembran der Kapillaren Verdickungen und Faltenbildungen beobachten. Alle diese Veränderungen führen zu einer Einengung des Kapillarlumens und schließlich zu einem Kapillarverlust mit dem Erfolg einer Devaskularisation (7), die sich durch quantitative Durchblutungsmessungen belegen läßt (216).

Auch in den Arteriolen, in kleinen und großen Arterien sind ähnliche Veränderungen beschrieben worden, nur vergleichsweise seltener als in den Kapillaren. Die Häufigkeit der vaskulären Abnormität verhält sich zur Gefäßgröße umgekehrt proportional. Läsionen der Arteriolen und kleinen Arterien, bei denen es sich um eine Intimafibrose und -verdickung handelt, sind in nahezu allen Organen nachgewiesen worden (216), nämlich in Haut, Muskulatur, Gastrointestinaltrakt, Niere (217), Lunge (217), Milz, Pankreas, Zentralnervensystem, Vasa vasorum und in der Synovialhaut der Gelenke (218), während der Befall der großen Arterien zu den Ausnahmen zählt.

Die häufigste Todesursache bei Sklerodermie-Kranken ist der Nierenbefall mit den klinischen Folgen einer Proteinurie, malignen Hypertonie, Azotämie und einer terminalen Niereninsuffizienz (27). Bei 90% der Autopsierten mit Nierenmanifestation finden sich histologische Alterationen an den Nierengefäßen,

die zu einer Reduktion besonders der kortikalen Nierendurchblutung führen (27, 216). Man sieht im Mikroskop eine Hypertrophie und Verdickung der Intima der Aa. arcuatae und interlobulares (217) mit dem Erfolg einer Einengung oder eines Verschlusses des Gefäßlumens, der folgerichtig zu kortikalen Infarkten führen muß. An den afferenten Arteriolen lassen sich fibrinoide Nekrosen und Intimaproliferationen nachweisen, die sich bis in die Glomeruli ausdehnen können.

Im Bereich dieser histologisch eindeutig feststellbaren Gefäßveränderungen gelang es jedoch oft nicht, die Einlagerung von Immunglobulinen und Komplement zu belegen (216), so daß eine Immunkomplexgenese der vaskulären Alterationen unwahrscheinlich ist. Auch die in der Regel fehlende Komplementdepression im frischen entzündlichen Schub spricht gegen die Immunpathogenese der Sklerodermie.

Wie schon erwähnt wurde, fehlen auch sichere serologische Hinweise auf immunpathogene Reaktionen; so lassen sich häufig keine zirkulierenden Antikörper, weder antinukleäre noch antizytoplasmatische, feststellen. Die gelegentlich auftretenden antinukleären Faktoren scheinen mehr symtomatisch zu sein und keine pathogenetische Bedeutung zu haben (220, 221), da keine Korrelation mit der klinischen Aktivität, besonders der Nierenmanifestation gefunden wurde (221). - Autoantikörper gegen Kollagen treten bei 30% der Sklerodermie-Kranken auf und sind Reaktionsfolge der durch eine Kollagenstoffwechselstörung (3, 219) in die Zirkulation gelangten Kollagenintermediärprodukte.

Die auffällige Diskrepanz zu den zahlreichen immunpathologischen Phänomenen bei den zuerst behandelten Erkrankungen Lupus erythematodes visceralis und Panarteriitis nodosa hat dazu geführt, in der Pathogenese der Sklerodermie ganz andere als immunpathogene Reaktionen zu diskutieren. Aufgrund der Symmetrie der Krankheitserscheinungen und der häufigen Kombination mit einem RAYNAUD-Syndrom nimmt man heute einen neurovaskulären Krankheitsprozeß an, der sich auf das Verhältnis der einzelnen Kollagenfraktionen zueinander auswirkt. Typischerweise kommt es zur gesteigerten Neofibrillogenese, zu einer mangelhaften Kol-

lagenreifung mit verlangsamtem Kollagenabbau und zu einer dadurch hervorgerufenen Zunahme des neutralsalzlöslichen Kollagens.

D. Dermatomyositis

Auffallend ist der häufige Zusammenhang der Dermatomyositis mit einer malignen Neoplasie, die bei dieser Erkrankung mit einer fünf mal höheren Wahrscheinlichkeit auftritt im Vergleich zu anderen Krankheitskollektiven. Oft kommt es nach Entfernung dieser Malignome zu einer Remission der Dermatomyositis, was auf mögliche pathogenetische Zusammenhänge hindeutet. In Einzelfällen ist eine immunologische Kreuzreaktion zwischen Tumorantigenen und Muskelantigenen (225) bzw. Antigenen des Gefäßbindegewebes nachgewiesen worden. Bei den Tumorantigenen handelt es sich oft um Polysaccharide (226). Intradermale Testungen mit Tumorextrakten führen beim Patienten zu stark positiven Sofortreaktionen, die für die Existenz von humoralen Tumor-Antikörpern sprechen (222, 226, 227), die auch serologisch bestätigt wurden (222). Ebenso passive Übertragungsversuche mit dem Prausnitz-Küstner-Test, bei dem Patientenserum intrakutan in den Vorderarm einer Kontrollperson injiziert und 24 Stunden später in die gleiche Stelle i.c. Tumorextrakt eingespritzt wird, führen zu allergischen Hautreaktionen (226, 227). Diese Befunde weisen auf eine Überempfindlichkeit gegen tumoreigenes Gewebe hin, die in der Pathogenese der Dermatomyositis eine Rolle spielen könnte. Jedoch finden sich Tumorantikörper und auch positive Prausnitz-Küstner-Tests ebenso bei Malignomen ohne Dermatomyositis (222).

Auch zirkulierende muskelspezifische Autoantikörper sind bei der Dermatomyositis festgestellt worden (222, 230, 231), insbesondere Anti-Myosin-Antikörper. Sie scheinen jedoch nicht Ursache, sondern Folge des Muskelzerfalls zu sein, da keine Antikörper-Bindung mit gestreifter Muskulatur nachweisbar ist (230) und Patientenseren sich nicht toxisch auf Muskelzellkulturen auswirken (230). Hinzu kommt, daß Antimyosin-Antikörper auch bei Gesunden und bei Patienten mit Muskelatrophien gefunden wurden, also keinerlei Spezifität besitzen.

Neben Tumor- und Muskel-Antikörpern treten gelegentlich Antikörper gegen die Basalmembran der Epidermis auf, wie sich mit der direkten Immunfluoreszenztechnik zeigen läßt (222). Auch sie sind jedoch für die Dermatomyositis keinesfalls spezifisch, denn sie finden sich auch beim Pemphigoid und beim viszeralen Lupus erythematodes (222).
In ähnlicher Weise wie beim viszeralen Lupus erythematodes und bei der Sklerodermie (175) gelang es auch bei der Dermatomyositis, elektronenmikroskopisch paramyxovirusähnliche Einschlüsse nachzuweisen (175, 223, 224), die sogar mit dem Grad der Krankheitsaktivität in den entsprechenden Läsionen korrelieren sollen (223). Aber auch hier war es nicht möglich, Viren zu isolieren und auf Gewebekulturen zu züchten. Welche Bedeutung also den vorliegenden Untersuchungsbefunden zuzuschreiben ist und ob es sich bei den Einschlüssen doch eventuell nur um zelluläre Reaktionsprodukte als Antwort auf eine Primärschädigung handelt, bleibt letztlich offen.

Eine wesentliche Rolle scheinen bei der Dermatomyositis die zellulären Vorgänge zu spielen. So gelang es, eine vielfältige zytotoxische Aktivität der Lymphozyten in vitro nachzuweisen (229), die sich gegen fetale Muskelzell- (228, 232), Myoblasten- (230) und Fibroblasten-Kulturen (228, 230, 232) richten kann. Bei Hautbeteiligung findet man eine zytotoxische Aktivität gegen epitheliale Zellkulturen (228, 232). Oft läßt sich eine strenge Korrelation zwischen dem Grad der Muskelschädigung und dieser lymphozytären Aktivität feststellen (230). Auch die Lymphozytentransformationsrate in Gegenwart von Muskelhomogenaten ist spezifisch gesteigert (228, 232) und korreliert mit der klinischen Aktivität (228). Diese Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, daß die Muskelschädigung bei der Dermatomyositis das Resultat einer zellulären Immunreaktion auf ein Antigen sein könnte, das sich im befallenen Muskelgewebe befindet (228, 229).

Oft steht bei der Dermatomyositis eine akut einsetzende Verschiebung enzymatischer Prozesse im Vordergrund (3, 5, 234). Vor allem Verschiebungen der Muskelfermente Kreatin-Phosphoki-

nase und der Myokinase sind neben SGOT- und SGPT-Erhöhungen häufig registrierbar (3). Die Aktivitätswerte dieser Enzyme stehen oft in enger Korrelation zum klinischen Zustand (234), jedoch sind diese Enzymverschiebungen für die Dermatomyositis keinesfalls spezifisch (234) und eher als Folge der Muskelzellzerstörung aufzufassen.

Abschließend muß betont werden, daß viele Autoren trotz der dargestellten Untersuchungsergebnisse die Immunpathogenese der Dermatomyositis weiterhin bezweifeln (3, 222, 235), jedoch sollte man hier besonders die zellulären Immunvorgänge und auch die immunologischen Kreuzreaktionen zwischen Tumor- und Muskelantigenen weiterhin im Auge behalten. Im Gegensatz zum viszeralen Lupus erythematodes und zur Panarteriitis nodosa scheinen aber bei der progressiven Sklerodermie und Dermatomyositis andere als immunologische Pathomechanismen vorrangig zu sein.

Zur besseren Übersicht werden jetzt die grundsätzlichen ätiopathogenetischen und immundiagnostischen Unterschiede zwischen den Kollagenkrankheiten in den Tabellen 5, 1 und 5, 2 noch einmal hervorgehoben. Nach diesen Tabellen veranschaulichen die Abbildungen 5, 3 bis 5, 5 einige immundiagnostische Untersuchungen, die von besonderer Bedeutung sind.

Im nächsten Kapitel wird dann auf die Unterschiede in der Therapie der Kollagenkrankheiten eingegangen.

Tab. 5, 1 GRUNDSÄTZLICHE UNTERSCHIEDE IN DER ÄTIOPATHOGENESE DER KOLLAGENKRANKHEITEN

	LED	P. nodosa	Sjögren-Syndrom	Sklerodermie	Dermatomyositis
Virus-Induktion	wahrscheinlich (Virus-SP-104)	möglich (B-Hepatitis-Virus)	ø	ø	ø
Autoimmunologische Prägung (siehe Tabelle immundiagn. Befunde)	+++	+	(+)	ø	ø
Exogene, vor allem medikamentöse Allergeneinwirkung	beim LE-Syndrom	bei der Hypersensitivitätsangiitis u. der WEGENER-Granulomatose	allenfalls als induzierte Komplikation durch Immunkomplexbildung		
Genet. Disposition	sicher	wahrscheinlich	wahrscheinlich	wahrscheinlich	wahrscheinlich
Muskeldysfermentie	ø	ø	ø	ø	+++
Verschiebung im Kollagenbereich	ø	ø	ø	+++	+ (?)
Vermehrtes Auftreten von Neoplasien	+ (wahrscheinl.)	ø	ø	ø	+++

Tab. 5, 2 DIFFERENZIERUNG DER KOLLAGENKRANKHEITEN DURCH IMMUNDIAGNOSTISCHE BEFUNDE

	LED	P. nodosa	Sjögren-Syndrom	Sklerodermie	Dermatomyositis
Prädominante Verschiebungen von Immunglobulinen u. Plasmaproteinen	Ig G ↑ Coeruloplasmin ↑ α_2-Makroglob. ↑ Hämopexin (bei Hämolyse) ↓	Ig A u. M ↑ Coeruloplasmin ↑ α_2-Makroglob. ↑	Ig G ↑	Ig A u. G ↑ Coeruloplasmin ↑	Ig G ↑ α_2-Makroglob. ↑
Rheumafaktoren	+ in 30 %	+ in 20 %		selten +	selten +
Auto-immun-reaktionen a) humoral	(s. Abb. 5,3) +++ antinukl. AK bes. gg. nat. DNS + zytoplas. AK + AK gg. γ-Glob. + Auto-Hämo-AK + AK gg. Gerinnungsfaktoren LE-Zell-Phänom.	AK gegen zytoplasmat. Gefäß-antigen +	AK gegen Speicheldrüsen-AG +	selten AK gegen Nukleoprotein + AK gegen Kollagen +	fragl. kreuzreagier. AK gegen Muskel- u. Tumor-AG
b) zellulär	vermindert	+ perivaskuläre Infiltrate	+periduktuläre Infiltrate		+ gegen Muskelproteine
Komplement-Verbr.	+ bei Progressionstendenz			fakultativ	fakultativ
Gewebsgebundene Immunphänomene	+ Niere, Gefäße (Beachte verschied. Antigenität)	+ Gefäße			

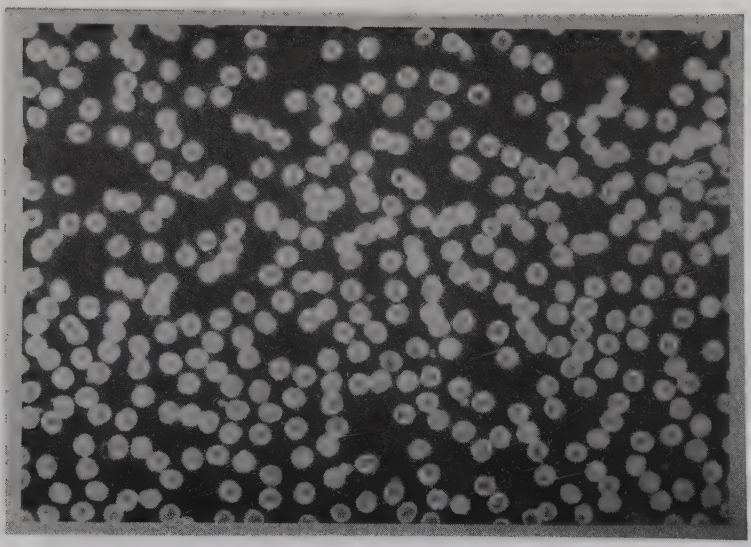


Abbildung 5, 3

Nachweis von Antikörpern gegen native Desoxyribonukleinsäure (DNS) unter Verwendung chemisch vorbehandelter, kernhaltiger Hühnererythrozyten.
Diese Antikörper sind hochspezifisch für den Lupus erythematodes visceralis.

(Photo aus den Immunologischen Laboratorien, K. O. Vorlaender)

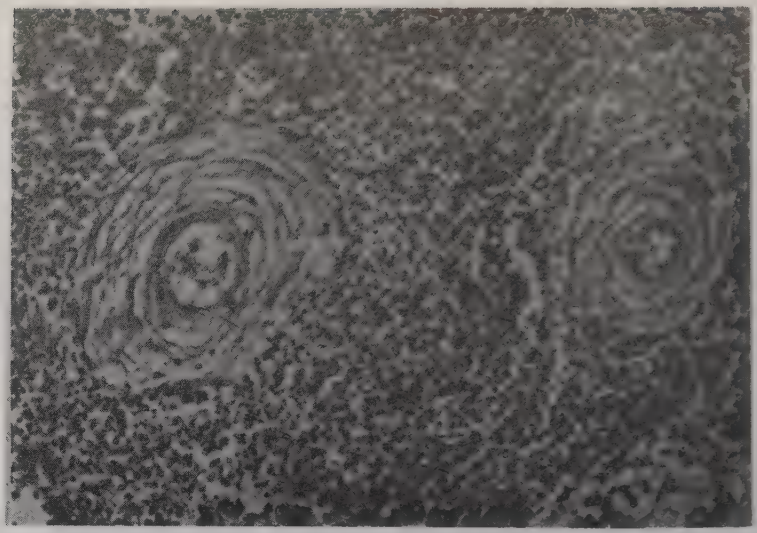


Abb.5,4 "Zwiebelschalenarterien" in der Milz beim LED

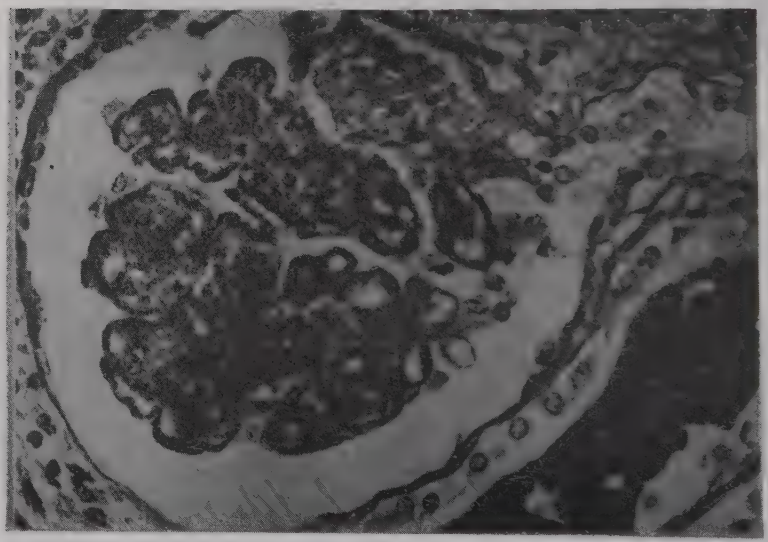


Abb.5,5 Glomerulumveränderungen beim LED: Drahtschlingenphänomen
Aus: Immunopathologie in Klinik und Forschung, hrsg. von P. MIESCHER u. K.O. VORLAENDER. Thieme, Stuttgart (1961). S. 518

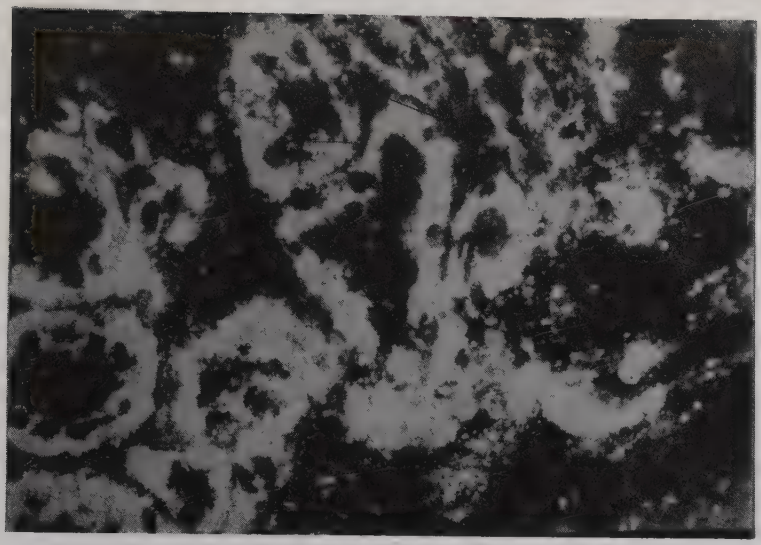


Abb. 5,6 Antimitochondrale Antikörper in den Nierentubuli beim Pseudo - Lupus erythematodes - Syndrom.

(Photo aus den Immunologischen Laboratorien, K. O. Vorlaender)

6) UNTERSCHIEDLICHE BEEINFLUSSBARKEIT DER KOLLAGENKRANKHEITEN DURCH DIE THERAPIE

Die mögliche logische Forderung, alle jene Kollagenkrankheiten immunsuppressiv zu behandeln, bei denen immunpathogene Reaktionen gesichert sind, also den viszeralen Lupus erythematodes und die Panarteriitis nodosa, läßt sich wegen der erheblichen Nebenwirkungen in so verallgemeinerter Form nicht aufrecht erhalten. Der Effekt der Proliferationshemmung bleibt nicht auf die immunologisch aktiven Lymphozyten beschränkt, sondern er erstreckt sich auf alle anderen Gewebe mit hoher Zellteilungsrate. So reichen die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva von der Störung der Hämopoese, insbesondere der Granulopoese, über die Keimdrüsendepression bis hin zu teratogenen Schäden, ja sogar bis zur Kanzerogenität bei langfristiger Verabfolgung in hoher Dosierung. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung zu fordern, die sowohl Alter und Geschlecht als auch die Schwere und Progressionsneigung der Erkrankung zu berücksichtigen hat.

Da hier nur beabsichtigt wird, die prinzipiellen Unterschiede in der medikamentösen Therapie aufzuzeigen, verweisen wir zur Information über die Dosierungen der entsprechenden Präparate auf die einschlägige Literatur.

A. Lupus erythematodes visceralis

Die immunsuppressive Therapie des viszeralen Lupus erythematodes hat sich bewährt, besonders die Kombination eines Prednison- oder Prednisolonpräparates mit Azathioprin (3, 238, 240), da die notwendige Kortikoiddosis dadurch häufig drastisch gesenkt werden kann. Die zu verabreichende Dosis beider Medikamente hat sich an der Stärke der entzündlichen Aktivität zu orientieren (238) und sollte in der Regel so schnell wie möglich reduziert werden. Wenn der Titer der antinukleären Faktoren, insbesondere der Antikörper gegen native DNS steigt und das Beta-1C-Globulin als der repräsentativen C3-Komplementkomponente im Serum fällt, dann muß intensiv mit hohen Dosen therapiert werden, da diese Veränderungen auf eine beginnende Exazerbation hinweisen (3, 238).

Man kann das Kortikoidpräparat auch mit Methotrexat oder zwei Immunsuppressiva, etwa 6-Merkaptopurin und Methotrexat, erfolgreich kombinieren (3). Da Methotrexate allerdings starke Nierengifte sind (253), erfordert diese Therapie in jedem Fall ausreichende Kontrollen.

B. Panarteriitis nodosa

Allgemein ist man heute der Ansicht, daß langfristige Verabfolgung hoher Kortikoiddosen den Krankheitsprozeß der Panarteriitis nodosa sogar provozieren kann (6, 242 - 245); deshalb ist die Gabe von Kortikoiden nur noch in den hochaktiven Entzündungsphasen und bei der Hypersensitivitätsangiitis ZEEK erlaubt (242). Auch hier ist es sinnvoll, eine Kombination mit Azathioprin durchzuführen. Nach Abklingen des entzündlichen Schubs sollten die Kortikoide aus der Behandlung herausgenommen werden. Die Therapie mit Azathioprin muß aber weitergeführt werden.

C. Progressive Sklerodermie

Entsprechend der im vorigen Kapitel getroffenen Feststellung, daß man eine immunpathologische Prägung bei der progressiven Sklerodermie und der Dermatomyositis bisher nicht sichern konnte, ist hier eine Therapie mit den eigentlichen Immunsuppressiva nicht indiziert, da sie in der Regel keinen Erfolg bringt (25). Adrenokortikotrophes Hormon und Kortikoide können jedoch eine zeitweilige Remission hervorrufen, insbesondere in hochaktiven Krankheitsstadien. Durch klinische und experimentelle Untersuchungen ist bewiesen, daß antiphlogistisch wirksame Kortikoiddosen am Ort der Entzündung den Kollagenstoffwechsel herabsetzen können, indem die Zahl der kollagenproduzierenden Zellen gesenkt wird (246). Da Kortikoide aber nach ZOLLINGER zum Fortschreiten der Nierenveränderungen führen können, sind sie nur floriden Stadien vorbehalten, als Intervalltherapie ist dagegen Resochin vorzuziehen. Zur Dauerbehandlung etwa über ein Jahr hat sich bei der Sklerodermie die Gabe von Gestagenen durchgesetzt (254), da durch Tierexperimente belegt ist, daß sie zur indirekten Förderung des Abbaus der neutralsalzlöslichen Kollagenfraktion führen (5, 253). Dementsprechend konnte

man während der Gestagenbehandlung einen Anstieg des Kollagen-like-protein-Spiegels im Serum und der Hydroxyprolinausscheidung im Harn nachweisen (253). Auch D-Penicillamin wird mit Erfolg bei Sklerodermie-Patienten angewandt. Es kommt unter dieser Therapie zu einer wesentlichen Besserung der Hautsymptomatik (247, 249). D-Penicillamin bewirkt eine Zunahme des Tropokollagenanteils, der löslichen Vorstufe des Kollagens, durch Hemmung der Kollagenreifung (247, 250, 252) und führt ab der fünften Woche zu einer Abnahme der Kollagensynthese (249, 252). Wahrscheinlich stoppt die Stauung in dem sonst fließenden Übergang vom Tropokollagen in das reifere Kollagen die zelluläre Nachlieferung (252). Außerdem spaltet es die intermolekularen Bindungen der Kollagenfasern (249) und greift in der späten Phase der Faserbildung, nämlich beim Vorgang der Quervernetzung ein (251). Der positive Effekt des D-Penicillamins ist also auch experimentell gesichert. Nur geht man auch hier das Risiko folgenschwerer Nebenwirkungen ein, von denen die wesentlichen mögliche Nierenaffektionen, Blutbildveränderungen und lokalisierte Sarkome sind; deshalb wird man mit der Indikationsstellung zurückhaltend sein.

D. Dermatomyositis

Die Entfernung eines etwaigen Tumors steht an oberster Stelle der Therapie, da sie häufig zu bleibenden Remissionen führt (3). Es muß systematisch nach einer Neoplasie gesucht werden.

Auch hier hat, wie zu erwarten war, die Therapie mit Immunsuppressiva enttäuscht. Eine Behandlung mit Kortikoiden wird nur zeitlich befristet in den hochaktiven Stadien empfohlen (253).

In dem Therapiekapitel wird deutlich, daß die sich abzeichnenden Unterschiede hinsichtlich der Ätiopathogenese der Kollagenkrankheiten auch ihren Ausdruck in einer unterschiedlichen Therapie finden. Es ist nun an der Zeit, aus allen zusammengetragenen Fakten kritische Schlußfolgerungen zu ziehen.

7) KRITISCHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

Praktische Erfahrung lehrt, daß Krankheitsbilder aus der Gruppe sog. Kollagenkrankheiten (Kollagenosen) nicht einmal nach klinischen Erscheinungsformen, geschweige denn nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten genügend differenziert werden. Manche Autoren unterstützen vielmehr fließende Übergänge der einen in die andere Kollagenkrankheit, Wechselspiele der einen mit der anderen Form ohne klare Grenzen. Dies geschieht zu einer Zeit, in der der Begriff der Kollagenosen von kritischen Fachleuten als nicht mehr zeitgemäß abgelehnt wird (Europäischer Rheumatologenkongreß in Helsinki, Juni 1975; Kongreßbericht im Druck).

Die vorliegende Arbeit hat es sich daher zum Anliegen gemacht, Krankheitsbilder innerhalb der solange anerkannten Gruppe der Kollagenosen nach klinischen, pathohistologischen und labordiagnostischen Kriterien zu differenzieren. Die Arbeit engagiert sich noch intensiver in dem Bemühen, sehr ähnlich erscheinende Erkrankungsformen, die man mit Sicherheit nicht zum Formenkreis der sog. Kollagenkrankheiten rechnen kann, auszusondern.

Die kasuistischen Beiträge zeigen die Möglichkeiten einer solchen Differenzierung und auch die gänzlich unterschiedlichen Konsequenzen für eine rationelle Therapie. Damit soll vermieden werden, daß gleichsam aus einer Kurzschlußreaktion heraus jede Systemerkrankung des Gefäßbindegewebes mit mehr oder minder großen Nebenwirkungen mit Kortisonpräparaten versorgt wird!

Es steht heute außer Frage, ergibt sich auch eindrücklich aus der vorgelegten Kasuistik, daß eine solche Differenzierung heute sehr wesentlich durch immunologische Methoden möglich wird. Dabei ergaben sich in zunehmendem Maße Übereinstimmungen zur Histopathologie:

Eine Lupus-Vaskulitis zeigt andere histologische Kriterien als eine Panarteriitis nodosa oder die nekrotisierende Gefäßbeteiligung bei chronisch rheumatoider Polyarthritis (cP), bei der die Entzündung völlig in den Hintergrund tritt, wohingegen Nekrose und Fibrose geradezu als spezifisch für die Grundkrankheit imponieren (FASSBENDER 1974). Folgerichtig geht die Immun-

vaskulitis beim Lupus erythematodes (LED) auf Einlagerung von DNS - Anti-DNS - Komplexen zurück, die sich bei keiner anderen Vaskulitisform finden. Für die Panarteriitis nodosa sind Antikörper gegen virale Antigene oder chemisch induzierte Antigene hauptverantwortlich.

Die Gefäßveränderungen bei der cP sind Folge von 7S-Gammaglobulinfaktoren gegen abgespaltene Immunglobulinfragmente. Diese Aufspaltung geht auf die abnorme Tätigkeit von Proteasen zurück. Alles das läßt sich labortechnisch erfassen. Die klinischen Aktivitätsphasen haben ihre entsprechenden immunologischen Kriterien. Es läßt sich objektivieren, wenn eine bestimmte therapeutische Indikationsstellung getroffen werden muß.

Es wurde als das noch größere Anliegen der Arbeit hervorgehoben, von ganz anderen Erkrankungen zu differenzieren, die nosologisch weit entfernt sind, dennoch Gefäßprozesse repräsentieren und aus denen sich klinische Ähnlichkeiten herleiten können.

Eine Vasculitis allergica ist nach Klinik, Krankheitsverlauf, Pathologie und Immunologie eben nicht identisch mit einer Panarteriitis nodosa, dem temporären Zugriff von Kortison jedoch auch zugänglich. Umgekehrt besteht bei der P. nodosa auf Dauer die Gefahr der Demaskierung von Gefäßantigenen durch Kortison und damit die Gefahr der Provokation (243, 244, 245). Hier ist Imurek indiziert.

Bei der cP kann es zur Entwicklung einer Gefäß- und Nierenamyloidose kommen. Diese typische Spätkomplikation bleibt von den vorgenannten Vaskulitis- und Arteriitisformen zu differenzieren; eine Unterscheidung, die auch im Hinblick auf die Prognose unerläßlich ist. In einer Zeit, da die Klinik mit der komplizierenden Entwicklung einer Nephrose durch D-Penicillamin rechnen und diese auch beweisen muß, in dieser Zeit ist eine Abgrenzung von Amyloidosen ganz anderer Genese, z.B. in der Folge von Gammapathien, unumgängliches Gebot.

Lupusähnliche Syndrome mit antinukleären Antikörpern, die aber im Gegensatz zum echten LED keine Aktivität gegen native DNS besitzen, können klinisch dem LED weitestgehend gleichen.

Wahrscheinlich medikamentös induziert zwingt die klinische und immunologische Differenzierung zur Eliminierung auslösender medikamentöser Einwirkungen, was gleichsinnig für den echten LED nicht gilt: Hier ist die kombinierte Immunsuppression die Methode der Wahl.

Wie sehr der Nachweis antinukleärer Faktoren zu falscher Einordnung verleiten kann, wird nicht zuletzt deutlich aus der Gegenüberstellung der sog. lupoiden, chronisch-aggressiven Hepatitis mit mehr oder weniger raschem Übergang zur Zirrhose zu der meist fokalen und klinisch kaum ins Gewicht fallenden Entzündung im Interstitium der Leber beim Lupus erythematodes (LED).

Lupoide Prägung sollte grundsätzlich nichts anderes bedeuten als chronische Progressionstendenz einer Entzündung gleich welcher Ätiologie. Sie sollte streng genug differenziert werden vom echten LED, vor allem dann, wenn sich hier atypische Organmanifestationen mit Prävalenz z.B. von Hirn- und Rückenmarkssymptomatik, Fehlen von Hauterscheinungen und manchmal sogar septischem Temperaturverlauf ergeben sollten. Die Differenzierung von DNS-Antikörpern zu anderen antinukleären Antikörpern erfüllt die verbindliche Voraussetzung einer solchen Trennung.

Wie wichtig eine Differenzierung nach klinischen, histologischen und immunologischen Kriterien sein kann, wird nicht zuletzt aus pulmonalen Beteiligungen deutlich, die allen hier abgehandelten Erkrankungen eigen sein können. Alveokapilläre Syndrome etwa beim LED stehen der Entwicklung der Lungenfibrose bei der cP oder progressiven Sklerodermie entgegen, mehr noch den granulomatösen Veränderungen in der Folge der Wegenerschen Erkrankung. Sie alle aber bleiben zu trennen von unspezifischen pulmonalen Komplikationen durch Bronchopneumonien, durch Metastasen maligner Tumoren, durch Infarkte, ja selbst durch die Miliartuberkulose. Multiple, kleine Infarktherde sind das übereinstimmende röntgenologische Substrat, das erst mit Hilfe der oben diskutierten Kriterien von den typischen vaskulären Ausdehnungen im Rahmen der eigentlichen Kollagenkrankheiten differenziert werden muß. Größere Bedeutung noch als dieses hat die Differenzierung pleuroperikardialer Ergußbildungen, wobei sich

die Immunologie im Erguß als entscheidend erweisen kann.

Die vorliegende Kasuistik dürfte die großen Schwierigkeiten deutlich gemacht haben, die exakten klinischen Differenzierungen und Zuordnungen entgegenstehen. Sie sollte andererseits gezeigt haben, daß nicht zuletzt durch verfeinerte immunologische Parameter Ordnungsprinzipien erkannt wurden, die heute mit Recht in die klinische Diagnostik einbezogen sind.

Eine kritische Bemerkung zur Erfolgsaussicht der Therapie sei zum Abschluß erlaubt:
Keine Form immunsuppressiver Maßnahmen kann endgültig befriedigen. Möglicherweise ist die Wirkung auf aktivierte Mesenchymzellen entscheidender als die Beeinflussung echter Immunozyten. Es deutet sich schon heute an, daß alles getan werden muß, diese Form der Immunsuppression zu überwinden. Das Beispiel der Anti-D-Prophylaxe hat gezeigt, daß es möglich ist, gegenüber definierten Antigenen künstlich Toleranz zu erzeugen. Hier stehen die Erfolge außer Frage. Die Forschung wendet sich also mit vollem Recht nicht nur der klinischen Differenzierung zu, sondern vor allem der Unterscheidung verantwortlicher Antigenwirkungen. Erste Ansätze sind die neuartigen Kenntnisse über die Antigenität von DNS, von Gammaglobulinfragmenten, auch von virusinduzierten Antigenen vom Typ des Australia-Antigens, dessen Folgen der Entwicklung der P. nodosa zumindest in Einzelfällen gesichert sind.

Am Ende des Weges steht auch hier die Suche nach Möglichkeiten für die Erzeugung einer Immuntoleranz. Erst dann wird man mit Erfolg Prophylaxe und Therapie betreiben können.

Differenzierung im Sinne der vorgelegten Arbeit bedeutet also einen Beitrag zur Grundlagenforschung für neue therapeutische Ansätze in der Zukunft. Die schon in Aussicht gestellte Entwicklung eines Impfstoffes zur Eliminierung des Australia-Antigens bzw. Hepatitis-B-Virus ist vielleicht ein Schritt in diese Richtung, wenngleich im Sinne der Entfernung, nicht der Toleranzerzeugung allein. Im Schlußergebnis aber kommen sich beide Möglichkeiten nahe.

Es steht außer Frage,daß es ohne die in dieser Arbeit geforderte Differenzierung neue Ansätze der kurz skizzierten Therapiewege nicht geben wird.

8) ZUSAMMENFASSUNG

Der Begriff der sog. Kollagenkrankheiten wird heute von vielen kritischen Fachleuten abgelehnt, weil die unter ihm zusammengefaßten Krankheitsbilder Lupus erythematodes visceralis (LED), Panarteriitis nodosa, progressive Sklerodermie und Dermatomyositis nach Klinik, Ätiopathogenese und Therapie differieren.

Die Unterschiede zwischen den Kollagenkrankheiten werden schon allein aus ihrer klinischen Symptomatik so eindrücklich, daß an ihrer Eigenständigkeit kein Zweifel bestehen kann:
Der LED und die P. nodosa zeichnen sich durch eine Fülle von viszeralen Manifestationen an Herz, Lunge, Leber, Magen-Darm, Lymphknoten, Milz und vor allem an der Niere aus, wie der diffuse entzündliche Gefäßprozeß bei der Lupusvaskulitis und der Panarteriitis auch nicht anders erwarten läßt. Jedoch führen beide Gefäßprozesse am gleichen Organ zu völlig verschiedenen Manifestationen. Demgegenüber treten solche viszeralen Organmanifestationen bei der Sklerodermie und der Dermatomyositis in den Hintergrund. Hier imponieren die Beteiligung der Haut und Schleimhäute bzw. der Muskulatur.

Das Quellenstudium hat gezeigt, daß sich auch PAUL KLEMPERER gegen den Gebrauch des Begriffes der "diseases of the collagen system" in diagnostischer und pathogenetischer Bedeutung wandte, weil deren Gemeinsamkeit der fibrinoiden Degeneration nicht ein einheitliches pathogenetisches Geschehen impliziert und die Kollagenkrankheiten zu große Unterschiede im klinischen und histopathologischen Bild aufweisen.

Von den Kollagenkrankheiten müssen Krankheitsbilder völlig andersartiger Genese abgegrenzt werden, die manche Übereinstimmungen im klinischen Bild aufweisen:
Das arzneimittelinduzierte Lupus erythematodes-Syndrom und die sog. lupoide Hepatitis müssen streng von dem viszeralen Lupus erythematodes getrennt werden. Ebenso wichtig ist die Abgrenzung der sekundären Gefäß- und Nierenamyloidose und der Vasculitis allergica von der Panarteriitis nodosa. Eine solche Abgrenzung ist durch die Berücksichtigung der Histopathologie,

der verschiedenen Organmanifestationen und vor allem durch die Immundiagnostik einwandfrei möglich, wie in der Kasuistik deutlich wurde.

Neben dem LE-Syndrom wird in der Literatur neuerdings ein Pseudo-LE-Syndrom nach Verabreichung von Veropyronum beschrieben, das eine ähnliche Symptomatologie wie der viszerale Lupus erythematodes aufweist. Es lassen sich jedoch keine antinukleären Faktoren nachweisen und es fehlen die für den LED obligate Nierenbeteiligung und die Leukopenie. Charakteristisch für dieses Pseudo-LE-Syndrom sind antimitochondriale Antikörper in hohen Titerstufen (siehe Abb. 5,6 auf Seite 137).

Zur Frage der Übergangs- und Mischformen zwischen Kollagenosen und kollagenoseähnlichen Krankheitsbildern besteht die weitverbreitete Auffassung, daß eine subtile Diagnostik unter Einbeziehung immunologischer und histologischer Befunde in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle fließende Übergänge und Mischformen weitgehend ausschließt.

Die Ätiologie sämtlicher Kollagenkrankheiten (Kollagenosen) ist unbekannt. Aber in ihrer Pathogenese zeichnen sich doch wesentliche Differenzen ab. Unterschiede im histopathologischen Bild finden ihren Ausdruck in verschiedenen immunologischen Befundmustern und heterogenen Antigenqualitäten:
Für den LED sind Antikörper gegen native DNS spezifisch und die Lupusvaskulitis geht auf die Einlagerung von DNS - Anti-DNS - Komplexen zurück, während für die Panarteriitis nodosa Antikörper gegen Australia-Antigen oder zytoplasmatische Gefäßantigene charakteristisch sind. Ein erniedrigter Komplementspiegel im Serum ist ein Hinweis für die Entstehung solcher komplementbindenden Immunkomplexe. - Bei der Sklerodermie und der Dermatomyositis fehlen sichere Hinweise auf immunpathogene Reaktionen. Die Sklerodermie ist sehr wahrscheinlich ein neurovaskulär induzierter Krankheitsvorgang, der sich entscheidend auf das Verhältnis der einzelnen Kollagenfraktionen zueinander auswirkt, während bei der Dermatomyositis Verschiebungen enzymatischer Prozesse im Vordergrund stehen.

Entsprechend den heterogenen pathogenetischen Vorgängen müssen auch verschiedene therapeutische Wege eingeschlagen werden: Bei dem LED und der P. nodosa sind immunpathogene Reaktionen nachgewiesen. Folgerichtig lassen sie sich durch eine kombinierte immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden und Azathioprin gut beeinflussen; hingegen werden bei der Sklerodermie und Dermatomyositis Kortikosteroide nur in den floriden Stadien gegeben. Daneben hat sich bei der Sklerodermie die Gabe von Gestagenen, Resochin oder D-Penicillamin und bei der Dermatomyositis die Entfernung eines etwaigen Tumors therapeutisch bewährt.

Differenzierung im Sinne der vorgelegten Arbeit ist nicht nur für die klinische Präzision, das Erstellen einer exakten Prognose und für eine gezielte Therapie wichtig, sondern sie trägt zur Grundlagenforschung für neue therapeutische Ansätze in der Zukunft bei.

9) LITERATURVERZEICHNIS

A) Nummern entsprechend der Reihenfolge im Dissertationstext:

1) Frey, J., N. Hoa, J. Gras et al: Immunoelectrophoresis Reveals Collagen Solubility in Human Serum. Science 150, 751 (1965).

2) Kriegel, W., U. Langness und P. Jahn: Das "Collagen-like-protein" (CLP) und Kollagenantikörper im Serum bei chronischer Polyarthritis und nicht-rheumatischen Bindegewebserkrankungen. Klin. Wschr. 48, 368 (1970).

3) Vorlaender, K.O.: Kollagenosen. In: Lehrbuch der inneren Medizin. Hrsg. von R. Gross, D. Jahn, P. Schölmerich. Schattauer, 2. Aufl., Stuttgart (1970). S. 909

4) Vorlaender, K.O.: Immundiagnostik des Rheumatismus. Die gelben Hefte 4/1971, XI. Jahrgang. (Immunbiolog. Informat. Behring).

5) Korting, G.W.: Über einige Wesensunterschiede von Sklerodermie, Dermatomyositis und Lupus erythematodes acutus und die darauf basierende differente Therapie. Dtsch. med. Wschr. 92, 281 (1967).

6) Taubner, A.: Zur Differentialdiagnose "Periarteriitis nodosa" und Lupus erythematodes visceralis (LED). Münch. med. Wschr. 106, 114 (1964).

7) Norton, W.L.: Comparison of the Microangiopathy of Systemic Lupus Erythematodes (SLE), Dermatomyositis, Scleroderma and Diabetes Mellitus. Lab. Invest. 22, 301 (Baltimore 1970).

8) Cohen, A.S. et al: Preliminary Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematodes (ARA-Classification der American Rheumatism Association). Bull. Rheum. Dis. 21, 643 (1971).

9) Trimble, R.B., A.S. Townes, H. Robinson, S.B. Kaplan, R.W. Chandler, A.S. Hanissian and A.T. Masi: Preliminary Criteria for the Classification of Systemic

Lupus Erythematodes. Evalution in Early Diagnosed Systemic Lupus Erythematodes and Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 17, 184 (1974).

10) Bywaters, E.G.L.: Juvenile chronische Polyartheritis (STILL-sche Krankheit). In: Klinik der rheumatischen Erkrankungen. Hrsg. von R. Schoen, A. Boeni, K. Miehlke. Berlin-Heidelberg. Springer (1970).

11) Altmeyer, P.: Erythematodes. Fortschr. Med. 90, 1262 (1972).

12) Baldwin, D.S., J. Lowenstein, N.F. Rothfield, G. Gallo and R.T. Mc Cluskey: The Clinical Course of the Proliferative and Membranous Forms of Lupus Nephritis. Ann. Int. Med. 73, 929 (1970).

13) Cheatum, D.E., E.R. Hurd, S.W. Strunk and M. Ziff: Renal Histology and Clinical Course of Systemic Lupus Erythematodes. A Prospective Study. Arthritis Rheum. 16, 670 (1973).

14) Engleman, E.P. and M.A. Shearn: Recent Advances in the Rheumatic Diseases. Ann. Int. Med. 66, 199 (1967).

15) Klug, H. und H. Sönnichsen: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Muskulatur bei Lupus erythematodes visceralis. Derm. Mschr. 159, 577 (1973).

16) Bock, H.E.: Hyperergische Arterienerkrankungen. In: Angiologie. Begründet von Ratschow. Hrsg. von G. Heberer, G. Rau, W. Schoop. Thieme, 2. Aufl., Stuttgart (1974). S. 530

17) Martin, E. und I. Radi: Das Feltysyndrom. In: Klinik der rheumatischen Erkrankungen. Hrsg. von R. Schoen, A. Boeni, K. Miehlke. Springer, Berlin, Heidelberg (1970). S. 209

18) Cass, R.M., E.S. Mongan, R.F. Jacox and J.H. Vaughan: Immunoglobulins G, A and M in Systemic Lupus Erythematodes. Ann. Int. Med. 69, 749 (1968).

19) Vorlaender, K.O.: Panarteriitis nodosa. In: Klinik der rheumat. Erkrankungen. R. Schoen, A. Boeni, K. Miehlke. Berlin, Heidelberg, New York. Springer (1970). S. 307

20) Bußmann, J.F., K.R. Loewe and J. Haselberger: Gastrointestinale Komplikationen der Periarteriitis nodosa. Fortschr. Med. 92, 512 (1974).

21) Mowrey, F.H. and E.A. Lundgerg: The Clinical Manifestations of Essential Polyangiitis. (Periarteritis Nodosa), with Emphasis on the Hepatic Manifestations. Ann. Int. Med. 40, 1145 (1954).

22) Zeek, P.M.: Periarteritis Nodosa: A Critical Review. Am. J. Clin. Path. 22, 777 (1952).

23) Scheiffarth, E.: Allergische Arteriitis. In: Lehrbuch der klinischen Allergie. Hrsg. von K. Hansen und M. Werner. Thieme, Stuttgart (1967). S. 288

24) Wegener, F.: Die pneumogene allgemeine Granulomatose - sog. WEGENERsche Granulomatose. In: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Hrsg. von Kaufmann-Staemmler. Walter der Gruyter, 11. und 12. Aufl. Berlin (1967). Ergänzungsband I. S. 225

25) Schneyder, U.W. und R. Schröter: Progressive Sklerodermie. In: Klinik der rheumatischen Erkrankungen. Hrsg. von R. Schoen, A. Boeni, und K. Miehlke. Berlin, Heidelberg, New York. Springer (1970). S. 290

26) Fischer, E.: Die progressive Sklerodermie der Finger im Weichstrahlbild. Fortschr. Geb. Roentgenstr. Nuklearmed. 119, 372 (1973).

27) Cannon, P.J., M. Hassar et al: The Relationship of Hypertension and Renal Failure in Progressive Scleroderma to Structural and Functional Abnormalities of the Renal Cortical Circulation. Medicine 53, 1-46 (1974).

28) Di Marino, A.J., G. Carlson et al: Duodenal Myoelectric Activity in Scleroderma. N. Engl. J. Med. 289, 1220 (1973).

29) Horowitz, A.L., M.A. Meyers: The "Hide-bound" Small Bowel of Scleroderma: Characteristic Mucosal Fold Pattern. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 119, 332 (1973).

30) Korting, G.W.: Zur sog. karzimatösen Neuromyopathie.
Med. Welt 19, 1053 (1963).
31) Fehr, K.: Das Reitersyndrom, in: Klinik der rheumatischen
Erkrankungen. Hrsg. von R. Schoen, A. Böni,
K. Mielke. Berlin, Heidelberg.
Springer S. 219 (1970)
32) Klemperer, P. and A.D. Pollack and G. Baehr: Diffuse
Collagen Disease.
J. Americ. med. Ass. 119, 331 (1942).
33) Klemperer, P.: Diseases of the Collagen System.
Bull. New York Acad. Med. 23, 581 (1947).
34) Klemperer, P.: The Concept of Collagen Diseases.
Am. J. Path. 26, 505 (1950).
35) Klemperer, P.: The Concept of Connective-Tissue Disease.
Circulation 25, 869 (1962).
36) Letterer, E.: Morphologie der Antigen-Antikörper-Reaktionen.
Kongreß für innere Medizin, LXVIII, 363 (1962/3)
37) Albertini, A. v. und A. Vogel: Über wirkliche Kollagenosen.
Dtsch. med. Wschr. 86, 1421 (1961).
38) Miescher, P.A. u. Vorlaender, K.O.: Immunpathologie in
Klinik und Forschung. (Diagnose u. Differential-
diagnose d. LED)
Thieme 2. Aufl. Stuttgart, S. 528 (1961)
39) Berlinghoff, W. und N. Sönnichsen: Nachweis des "tranfer
factor" bei Hydantoin-Allergie unter dem Bilde
eines Erythematodes subacutus bei genuiner
Epilepsie.
Der Hautarzt 15, 71 (1964).
40) Hahn, B.H., G.C. Sharp et al: Immune Responses to Hydrala-
zine and Nuclear Antigens in Hydralazine-
Induced Lupus Erythematodes.
Ann. Int. Med. 76, 365 (1972).
41) Lee, S.L., I. Rivero, M. Siegel: Activation of SLE by drugs
Arch. intern. Med. 117, 620 (1966).
42) Lindquist, T.: Lupus Erythematosus Disseminatus after Ad-
ministration of Mesantoin.
Acta med. Scand. 158, 131 (1957).

43) Ruppli, H. und R. Vossen: Nebenwirkung der Hydantoinkörpertherapie unter dem Bilde eines visceralen Lupus erythematosus.
Schweiz. med. Wschr. 87, 1555 (1957).

44) Schütz, E., W. Frenzer: Lupus-erythematodes-Syndrom nach längerer Hydantoin-Behandlung.
Med. Klin. 60, 537 (1965).

45) Thoenes, W., G. Thoenes und R. Anserme: Drogen-induzierte Lupus-Nephritis. Licht-, elektronen- u. immunfluoreszensmikroskopische Untersuchungen an Nierenbiopsien.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 56, 346 (1972).

46) Soloway, R.D., W.H.J. Summerskill, A.H. Baggenstoss and L.J. Schoenfield: "Lupoid" Hepatitis, a Non-entity in the Spectrum of Chronic Active Liver Disease.
Gastroenterology 63, 458 (1972).

47) Hegglin, R.: Sog. lupoide Hepatitis, in: Differentialdiagnose innerer Krankheiten
11. Aufl., Thieme, Stuttgart, S. 673 (1969)

48) Holborow E.J., G.L. Asherson et al: Antinuclear Factor and other Antibodies in Blood and Liver Diseases.
Brit. med. J. 1, 656 (1963).

49) Berg, P.A., A. Märker, U. Traunecker: Antikörpermuster bei autoimmunen Hepatitiden: Klinische Signifikanz und differentialdiagnostische Bedeutung.
Verh. Dtsch.Ges. Inn. Med. 79, 650 (1973).

50) Galbraith, R.M., M. Smith, R.M. Mackenzie, D.E. Tee, D. Doniach and R. Williams: High Prevalence of Seroimmunologic Abnormalities in Relatives of Patients with Active Chronic Hepatitis or Primary Biliary Cirrhosis.
N. Engl. J. Med. 290, 63 (1974).

51) Mackay, I.R. and P.J. Morris: Association of Autoimmune Active Chronic Hepatitis with HL-A1,8.
Lancet 2, 793 (1972).

52) Mackay, I.R.: Etiology of Chronic Hepatitis. In: The Liver and Its Diseases. Edited by F. Schaffner, S. Sherlock and C.M. Leevy.
Thieme, Stuttgart (1974). S. 191.

53) Steffen: Lupoide Hepatitis. In: Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie.
Thieme, Stuttgart (1968). S. 507.

54) Vorlaender, K.O.: Die Immunologie der chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen.
Dtsch. Med. J. 20: 530 (1969).

55) Husby, G., J.P. Blomhoff, S. Skrede, K. Elgjo und E. Gjone: Detection of Immunoglobulins in paraffin-embedded Liver Biopsies.
Scand. J. Gastroenterol. 8, 621 (1973).

56) Schobel, B. und F. Wewalka: Paraproteinämie ohne klinisch nachweisbarem Plasmozytom oder Morbus Waldenström.
Dtsch. Arch. klin. Med. 207, 83 (1961).

57) Hegglin, R.: Differentialdiagnostische Bedeutung der Paraproteine. In: Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
11. Auflage, Thieme, Stuttgart, (1969). S. 719.

58) Kindler, U.: Zur Differenzierung der Paraproteinämieformen.
Dsch. med. Wschr. 97, 646 (1972).

59) Märki, H.H., und F. Wuhrmann: Häufigkeit und klinische Bedeutung der Paraproteinämie.
Klin. Wschr. 43, 85 (1965).

60) Rädl, J. und J. Masopust: Idiopathische Paraproteinämie.
Schweiz. med. Wschr. 94, 961 (1964).

61) Riva, G.: Idiopathische und Begleitparaproteinämien.
Helvetica Medica Acta 4/5, 285 (1964).

62) Schmidt, F.W. und E. Wildhirt: Hyperproteinämie und myelomähnliche Serumeiweißbilder bei der Leberzirrhose.
Klin. Wschr. 35, 1139 (1957).

63) Vorlaender, K.O., H. Henning und C.J. Lüders: Die Indikation zur Immunsuppression bei der aggressiven chronischen Hepatitis. Klin. Wschr. 49,666,(1971).

64) Bitter, Th.: Amyloidose. In: Klinik der rheumatischen Erkrankungen. Hrsg. von R. Schoen, A. Boeni und K. Miehlke. Berlin, Heidelberg, New York. Springer (1970). S. 317

65) Vorlaender, K.O.: Über Amyloidose. In Lehrbuch der klinischen Allergie. Hrsg. von K. Hansen und M. Werner. Thieme, Stuttgart (1967). S. 363

66) Braun, H.J.: Eigenschaften und Vorstellungen über die Pathogenese des Amyloids. Med. Klin. 67, 1267 (1972).

67) Letterer, E.: Über Amyloid bei Parabiose. Dtsch. med. Wschr. 88, 2527 (1963).

68) Cohen, A.S. and E.S. Cathcart: Amyloidosis and Immunoglobulins. Adv. Intern. Med. 19, 41 (1974).

69) Kuhlmann, H., W. Eger und R. Stöckle: Nierenbioptische Untersuchungen zur Frage der sekundären Amyloidose bei primär chronischer Polyarthritis. Z. Rheumaforschung 23, 341 (1964).

70) Vorlaender, K.O.: Rheumatismus und Nierenentzündung. Münch. med. Wschr. 101, 150 (1959).

71) Vorlaender, K.O., H.J. Braun und M. Grenzmann: Die Nierenbeteiligung beim entzündlichen Rheumatismus und bei den sog. Kollagenkrankheiten. Münch. med. Wschr. 107, 21 (1965).

72) Hegglin, R.: Über Amyloidnephrose. In Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Thieme, Stuttgart (1969). S. 736 und 752

73) Baker, H.: Amyloidosis and the Kidney. Brit. Med. J. 2, 322 (1973).

74) Kaeser, H.: Erkrankungen des peripheren Nervensystems. In: Klinische Pathophysiologie. Hrsg. von W. Siegenthaler. Thieme, Stuttgart (1970). S. 891

75) Müller, E.: Vasculitis allergica. (Purpura Schönlein-Henoch). Münch. med. Wschr. 117, 17 (1975).

76) Ruiter, M., F.H. Oswald: Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Arteriolitis (Vasculitis) "Allergica" cutis. Hautarzt 14, 6 (1963).

77) Peterkin, G.A.G., S.A. Khan: Iatrogenic Skin Disease. Practitioner 202, 117 (1969).

78) Humphrey, J.H. und R.G. White: Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Hrsg. von Egon Macher. Thieme, Stuttgart (1971). S. 283 und 302

79) Vaughan, J.H. and J.S. Johnson: Clinical Forms of Immune Complex Disease. The Vasculitic Disorders. In: Allergology. Proceedings of the VIII. International Congress of Allergology. Tokyo Oktober 1973. Excerpta Medica Amsterdamm. American Elsevier Publishing. Co. Inc. New York (1974).

80) Heinzel, W., H. Grimminger und E. Kallee: Precipitating Insulin - Anti-Insulin - Complexes. Diabetologia 7, 204 (1971).

81) Raab, W. und H. Kleinsorge: Diagnose von Arzmittelallergien. Urban und Schwarzenberg. München, Berlin, Wien (1968). S. 10, 22, 45, 59.

82) Wenig, K.H. und J. Calap: Auslösung allergischer Phänomene durch Insulin-Präparate. Münch. med. Wschr. 113, 345 (1971).

83) Daweke, H.: Schwierigkeiten bei der Insulinbehandlung, insbesondere beim labilen Diabetes, bei Insulinallergie und Insulinresistenz. Therapiewoche Heft 1, 20 (1968).

84) Hagen, H. und W. Hagen: Experimentelle Untersuchungen über Hautverträglichkeit von Insulinpräparaten. Med. Welt 24, 1375 (1962).

85) Deutsch, D.L., O.W. Neubuerger and O.R. Jensen: Generalized Skin Eruption Caused by Bromsulphalein. US. Armed Forc. med. J. 8, 1514 (1957). Ref. in Zbl. Haut-Geschl. Krh. 100, 118 (1958).

86) Gerhardt, W. und K. Leistner: Lebensbedrohlicher Zwischenfall beim Bromsulfaleintest. Dtsch. Ges.-Wesen 23, 2264 (1968).

87) Meyler, L. und A. Herxheimer: Sulphobromphthalein. In: Side Effects of Drugs. A Survey of Unwanted Effects of Drugs Reported in 1965-67. Volume VI (1968). Excerpta Medica Foundation.

88) Spech, H.J.: Bromsulphalein - Nebenwirkungen. Med. Klin. 68, 705 (1973).

89) Mc Combs, R.P.: Systemic "Allergic" Vasculitis. JAMA 194, 1059 (1965).

90) Knowles, H.C.Jr., P.M. Zeek and M.A. Blankenhorn: Studies on Necrotizing Angiitis. Arch. intern. Med. 92, 789 (1953).

91) Martini, G.A., G. Strohmeyer und C.-P. Sodomann: Die Panarteriitis nodosa bei chronischer Hepatitis mit Australia-Antigen-Nachweis. Dtsch. med. Wschr. 97, 642 (1972).

92) Trepo, C., J. Thivolet and R. Lambert: Four Cases of Periarteritis Nodosa Associated with Persistant Australia Antigen. Digestion 5, 100 (1972).

93) Taubner, A. und W. Meyer: Die Periarteriitis nodosa als Exazerbationssyndrom der Polyarthritis chronica progressiva. Med. Welt 45, 2545 (1965).

94) Toth, A. and L.I. Alpert: Progressive Systemic Sclerosis Terminating as Periarteritis nodosa. Arch. Path. 92, 31 (1971).

95) Meyer zum Büschenfelde, K.H., A. Gamp und F. Schilling: Immunpathologische Begleiterkrankungen und -phänomene des Lupus erythematodes. Klin. Wschr. 43, 892 (1965).

96) Lövgren, O.: Lupus erythematodes. In: Klinik der rheumatischen Erkrankungen. Hrsg. von R. Schoen, A. Boeni und K. Miehlke. S. 280 Springer. Berlin, Heidelberg, New-Yorck (1970).

97) Meyer zum Büschenfelde, K.H. und J. Knolle: Lupus erythematodes visceralis. Med. Klin. 64, 1297 (1969).

98) Beickert, A.: Aktuelle Probleme auf dem Gebiete des viszeralen Erythematodes.
Z. ges. inn. Med. 21, 67 (1966).

99) Parker, M.D.: Ribonucleoprotein Antibodies: Frequency and Clinical Significance in Systemic Lupus Erythematodes, Scleroderma, and Mixed Connective Tissue Disease.
J. Lab. Clin. Med. 82, 769 (1973).

100) Sharp, G.C., W.S. Irvin, E.M. Tan, R.G. Gould and H.R. Holman: Mixed Connective Tissue Disease - An Apparently Distinct Rheumatic Disease Syndrome Associated with a Specific Antibody to an Extractable Nuclear Antigen (ENA).
Am. J. Med. 52, 148 (1972).

101) Szodoray, L.: Über die Zusammenhänge der einzelnen Kollagenkrankheitsbilder mit besonderer Berücksichtigung der Sklerodermie.
Dtsch. Ges. klin. Med. 30, 847 (1965).

102 Koffler, D.: Immunopathogenesis of Systemic Lupus Erythematodes.
Annu. Rev. Med. 25, 149 (1974).

103) Vorlaender, K.O.: Auto-Antikörper gegen Antigene des Bindegewebes der Muskulatur.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 68 Kongr., 479 (1962).

104) Burnet, F.M. and M.C. Holmes: Immunological Function of Thymus and Bursa of Fabricius.
Nature (London) 194, 146 (1962).

105) Vorlaender, K.O. und P. Lorbacher: Zur Pathogenese und Klinik immunopathologischer Erkrankungen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74, 724 (1968).

106) Vorlaender, K.O.: Grundlagen und praktische Bedeutung des Antiglobulin-Konsumptionstests zum Nachweis von Autoimmunphänomenen.
Dtsch. med. Wschr. 92, 1111 (1967).

107) Beickert, A.: Neuere Untersuchungsergebnisse an antinukleären Faktoren. Dtsch.Ges.wesen 27, 2170 (1972).

108) Maas, D.: Antikernfaktoren.
Med. Klin. 64, 1302 (1969).

109) Hughes, G.R.V., S.A. Cohen, R.W. Lightfoof Jr., J.I. Meltzer and C.L.Christian: The Release of DNA into Serum and Synovial Fluid.
Arthritis Rheum. 14, 259 (1971).

110) Davis, G.L.Jr. and J.S. Davis IV: Detection of Circulating DNA by Counterimmunoelectrophoresis (CIE).
Arthritis Rheum. 16, 52 (1973).

111) Husain, M., J. Neff et al: Antinuclear Antibodies.
Am. J. Clin. Pathol. 61, 59 (1974).

112) Sharp, G.C., W.S. Irvin, R.L. La Roque, C. Velez, V. Daly, A.D. Kaiser and H.R. Holman: Association of Autoantibodies to Different Nuclear Antigens with Clinical Patterns of Rheumatic Disease and Responsiveness to Therapy.
J. Clin. Invest. 50, 350 (1971).

113) Levo, Y., A.I. Pick, M.A. Nir, C. Weiss and E.J. Feuerman: Correlation Between Immunological Parameters and Cutaneous Manifestations of Systemic Lupus erythematodes.
Dermatologica 147, 316 (1973).

114) Koffler, D., R. Carr, V. Agnello, R. Thoburn and H.G. Kunkel: Antibodies to Polynukleotides in Human Sera: Antigenic Specificity and Relation to Disease.
J. exp. Med. 134, 294 (1971).

115) Winfield, J.B., J.S. Davis IV: Anti-DNA-Antibody in Procainamide-Induced Lupus (PLE).
Arthritis Rheum. 17, 325 (1974).

116) Rochmis, P.G., H. Palefsky, M. Becker et al: DNA Binding in Rheumatoid Arthritis.
Arthritis Rheum. 17, 324 (1974).

117) Holman, H. and It.R. Deicher: The Reaction of the LE-Cell-Faktor with Desoxyribonucleoprotein of the Cell Nucleus.
J. Clin. Invest. 38, 2059 (1959).

118) Henderson, M., C. Wallïs et al: The Detection of Antinuclear Antibodies in Systemic Lupus Erythematodes by Discontinuous Couterimmunoelectrophoresis (DCIE).
Am. J. Clin. Pathol. 61, 66 (1974).

119) Schur, P.H., B.D. Stollar, A.D. Steinberg and N. Talal: Incidence of Antibodies to Double-Stranded RNA in Systemic Lupus Erythematodes and Related Diseases.
Arthritis Rheum. 14, 342 (1971).

120) Cronberg, S. und I.M. Nilsson: Circulating Anticoagulant Against Factors XI and XII Together with Massive Spontaneous Platelet Aggregation.
Scand. J. Haemat. 10, 309 (1973).

121) Das, S.K., J.T. Cassidy: Antiheart Antibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematodes.
Am. J. Med. Sci. 265, 275 (1973).

122) Koffler, D., V. Agnello, R. Winchester and H.G. Kunkel: The Occurrence of Single-Stranded DNA in Serum of Patients with Systemic Lupus Erythematodes and Other Diseases.
J. Clin. Invest. 52, 198 (1973).

123) Clément, F.: Lupus Erythematodes Visceralis: Etiopathogenesis and Immunosuppressive Therapy.
Schweiz. med. Wschr. 103, 1369 (1973).

124) Hanauer, L.B. and C.L. Christian: Studies of Cryoproteins in Systemic Lupus Erythematodes.
J. Clin. Invest. 46, 400 (1967).

125) Christian, C.L., W.B. Hatfield and P.H. Chase: Systemic Lupus Erythematodes. Cryoprecipitation of Sera.
J. Clin. Invest. 42, 823 (1963).

126) Tan, E.M., P.H. Schur, R.I. Carr, H.G. Kunkel: Desoxyribonucleic Acid (DNA) and Antibodies to DNA in the Serum of Patients with Systemic Lupus Erythematodes.
J. Clin. Invest. 45, 1732 (1966).

127) Steffen, C.: Mechanismen der krankheitserregenden Immunphänomene des Menschen.
Klin. Wschr. 47, 574 (1969).

128) Mc Lean, R.H. and A.F. Michael: Properdin and C_3 Proactivator: Alternate Pathway Components in Human Glomerulonephritis.
J. Clin. Invest. 52, 634 (1973).

129) Cochrane, C.G. and D. Hawkins: Studies on Circulating Immune Complexes.
J. exp. Med. 127, 137 (1968).

130) Koffler, D., P.H. Schur and H.G. Kunkel: Immunological Studies Concerning the Nephritis of Systemic Lupus Erythematodes.
J. exp. Med. 126, 607 (1967).

131) Andres, C.A., L. Accinni, S.M. Beiser et al: Localization of Fluorescein - Labeled Antinucleoside Antibodies in Glomeruli of Patients with Active Lupus-Nephritis.
J. Clin. Invest. 49, 2106 (1970).

132) Andres, G.A., L. Accinni et al: Localization of Fluorescein - Labeled Antinucleoside Antibodies in Glomeruli of Patients with Active Lupus-Nephritis.
J. Clin. Invest. 49, 2106 (1970).

133) Krishnan, C., M.H. Kaplan: Immunopathologic Studies of Systemic Lupus Erythematodes II. Antinuclear Reaction of Gamma-Globulin Eluted from Homogenates and Isolated Glomeruli of Kidneys from Patients with Lupus-Nephritis.
J. Clin. Invest. 46, 569 (1967).

134) Lewis, E.J., G.J. Busch and P.H. Schur: Gamma-G-Globulin Subgroup Composition of the Glomerular Deposits in Human Renal Diseases.
J. Clin. Invest. 49, 1103 (1970).

135) Mc Coy, R.C.: Nuclear Localization of Immunoglobulins in Renal Biopsies of Patients with Lupus-Nephritis.
Am. J. Path. 68, 469 (1972).

136) Dixon, F.J.: The Pathogenesis of Glomerulonephritis.
Am. J. Med. 44, 493 (1968).

137) Kanyerezi, B.R., S.K. Lwanga and K.J. Bloch: Fibrinogen Degradation Products in Serum and Urine of Patients with Systemic Lupus Erythematodes.
Arthritis Rheum. 14, 267 (1971).

138) Natali, P.G. and E.M. Tan: Experimental Renal Disease Induced by DNA-Anti-DNA-Immune Complexes.
J. Clin. Invest. 51, 345 (1972).

139) Levine, L., E. Seaman et al: Antibodies to Photoproducts of Desoxyribonucleic Acids Irradiated with Ultraviolet Light.
Science (Washington) 153, 1666 (1966).

140) Tan, E.M.: Antibodies to Desoxyribonucleic Acid Irradiated with Ultraviolet Light: Detection by Precipitins and Immunofluorescence.
Science 161, 1353 (1968).

141) Bielschowsky, M., B.J. Helyer und J.B. Howie: About New Zealand Mice.
Univ. Otago Med. School 37, 9 (1959).

142) Helyer, B.J. and J.B. Howie: Renal Disease Associated with Positive Lupus Erythematodes-Tests in a Crossbred Strain of Mice.
Nature 197, 197 (1963).

143) Atkins, C.J., J.J. Kondon, F.P. Quismorio and G.J. Friou: The Choriodal Plexus in Systemic Lupus Erythematodes.
Arthritis Rheum. 14, 148 (1971).

144) Atkins, C.J., J.J. Kondon, F.P. Quismorio and G.J. Friou: The Choroid Plexus in Systemic Lupus Erythematodes.
Ann. Int. Med. 76, 65 (1972).

145) Keeffe, E.B., E.J. Bardana, R.J. Harbeck, B. Pirofsky, R.I. Carr: Antibody to Desoxyribonucleic Acid and DNA-Anti-DNA Complexes in Cerebrospinal Fluid.
Ann. Intern. Med. 80, 58 (1974).

146) Harbeck, R.J., A.A. Hoffman, R.I. Carr, E.J. Bardana: DNA Antibodies and DNA-Anti-DNA-Complexes in Cerebrospinal Fluid (CSF) of Patients with Systemic Lupus Erythematodes.
Arthritis Rheum. 16, 552 (1973).

147) Petz, L.D., G.C. Sharp, N.R. Cooper, and W.S. Irvin: Serum and Cerebral Spinal Fluid Complement and Serum Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematodes.
Medicine 50, 259 (1971).

148) Hadler, N.M., R.D. Gerwin, M.M. Frank, J.N. Whitaker, M. Baker and J.L. Decker: The Fourth Component of Complement in the Cerebrospinal Fluid in Systemic Lupus Erythematodes.
Arthritis Rheum. 16, 507 (1973).

149) Hunder, G.G., F.C. Mc Duffie, and G.G. Hepper: Pleural Fluid Complement in Systemic Lupus Erythematodes and Rheumatoid Arthritis.
Ann. Int. Med. 76, 357 (1972).

150) Burnham, T.K., T.R. Neblett and G.Fine: The Application of the Fluorescent Antibody Technic to the Investigation of Lupus Erythematodes and Various Dermatoses.
J. Invest. Dermat. 41, 451 (1963).

151) Landry, M. and W.M. Sams Jr.: Basement-Membrane Antibodies in Two Patients with Systemic Lupus Erythematodes.
Lancet 1, 821 (1972).

152) Cormane, R.H.: "Bound" Globulin in the Skin of Patients with Chronic Discoid Lupus Erythematodes and Systemic Lupus Erythematodes.
Lancet 1, 534 (1964).

153) Nebe, H. und H. Barthelmes: Über den diagnostischen Wert der subepidermalen Immunoglobulin- und Komplementablagerungen beim Lupus Erythematodes.
Derm. Mschr. 159, 594 (1973).

154) Rothfield, N., H.A. Ross, J.O. Minta and I.H. Lepow: Glomerular and Dermal Deposition of Properdin in Systemic Lupus Erythematodes. N. Engl. J. Med. 287, 681 (1972).

155) Tuffanelli, D.L., D. Kay and K. Fukuyama: Dermal-Epidermal Junction in Lupus Erythematodes. Arch. Derm. 99, 652 (1969).

156) Weigle, W.O. und F.J. Dixon: Die biologischen Eigenschaften von Antigen-Antikörper-Komplexen und ihre pathogene Bedeutung. In: Immunpathologie in Klinik und Forschung. Hrsg. von P.A. Miescher, K.O. Vorlaender. Thieme, 2. Auflage. Stuttgart (1961). S. 277

157) Vorlaender, K.O.: Gefäßbindegewebe. In: Klinische Pathophysiologie. Hrsg. von Siegenthaler, Walter. Thieme, Stuttgart (1974) S. 474

158) Vorlaender, K.O.: Klinik und Immunpathologie entzündlicher Gefäßerkrankungen. Allergie Asthma 9, 301 (1963).

159) Paronetto, F. and D. Koffler: Immunofluorescent Localization of Immunoglobulins, Complement, and Fibrinogen in Human Diseases. I. Systemic Lupus Erythematodes (SLE). J. Clin. Invest. 44, 1657 (1965).

160) Paronetto, F., L. Deppisch and L.R. Tuchman: Lupus Erythematodes with Fatal Hemorrhage into the Liver and Lesions Resembling Those of Periarteritis Nodosa and Malignant Hypertension. Immunocytochemical Observations. Am. J. Med. 36, 948 (1964).

161) Lachmann, P.J., H.J. Müller-Eberhard, H.G. Kunkel and F. Paronetto: The Localization of In Vivo Bound Complement in Tissue Sections. J. exp. Med. 115, 63 (1962).

162) Brunner, C.M., D.A. Horwitz, M.K. Shann, B.A. Sturgill, J.S. Davis: Clinical and Immunologic Studies in Identical Twins Discordant for ...

162) Brunner, C.M. et al: (Fortsetzung) ... Discordant for Systemic Lupus Erythematodes.
Am. J. Med. 55, 249 (1973).

163) Hahn, B.H., M.K. Bagby and C.K. Osterland: Disparity Between Humoral and Cellular Immune Responses to Desoxyribonucleic Acid in Systemic Lupus Erythematodes.
Am. J. Med. Sci. 266, 193 (1973).

164) Hahn, B.H., M.K. Bagby, C.K. Osterland: Abnormalities of Delayed Hypersensitivity in Systemic Lupus Erythematodes.
Am. J. Med. 55, 25 (1973).

165) Horwitz, D.A.: Impaired Delayed Hypersensitivity in Systemic Lupus Erythematodes.
Arthr. Rheum. 15, 353 (1972).

166) Messner, R.P., F.D. Lindström, and R.C. Williams, Jr.: Peripheral Blood Lymphocyte Cell Surface Markers During the Course of Systemic Lupus Erythematodes.
J. Clin. Invest. 52, 3046 (1973).

167) Paty, J.G., C.W. Sienknecht, A.S. Townes, A.S. Hanissian and A.T. Masi: Impaired Cell-Mediated Immunity in Systemic Lupus Erythematodes and Rheumatoid Arthritis (RA).
Arthritis Rheum. 17, 324 (1974).

168) Vorlaender, K.O.: Antikörper.
Wien. Med. Wschr. 122, 61 (1972).

169) Humphrey, J.H., R.G. White: Über Lupus erythematodes disseminatus. In: Lehrbuch der Immunologie.
Thieme, Stuttgart (1971). S. 411

170) Wernet, P., M. Fotino, R. Thoburn, A. Moore and H.G. Kunkel: Blockage of Lymphocyte Surface Antigens and the Shedding Phenomenon in Systemic Lupus Erythematodes.
Arthritis Rheum. 16, 137 (1973).

171) Williams, R.C.Jr., J.D. Emmons, and E.J. Yunis: Studies of Human Sera with Cytotoxic Activity.
J. Clin. Invest. 50, 1514 (1971).

172) Lies, R.B., R.P. Messner and R.C. Williams, Jr.: Relative T-Cell Specificity of Lymphocytotoxins from Patients with Systemic Lupus Erythematodes. Arthritis Rheum, 16, 369 (1973).

173) Barnett, E.V. and P.I. Terasaki: Cytotoxins in Collagen-Vascular Diseases. Arthritis Rheum. 14, 149 (1971).

174) Williams, R.C.Jr., R.B. Lies and R.P. Messner: Inhibition of Mixed Leukocyte Culture Responses by Serum and Gamma-Globulin Fractions from Certain Patients with Connective Tissue Disorders. Arthritis Rheum. 16, 597 (1973).

175) Kerl, H. und L. Auböck: Virusähnliche endoplasmatische Strukturen beim LE und bei verschiedenen anderen ätiologisch unklaren Krankheiten. Hautarzt 24, 95 (1973).

176) Kawano, K., L. Miller and P. Kimmelstiel: Virus-Like Structures in Lupus Erythematodes. N. Engl. J. Med. 281, 1228 (1969).

177) Györkey, F., K-W. Min, J.G. Sincovics, P. Györkey: Systemic Lupus Erythematodes and Myxovirus. New Engl. J. Med. 280, 333 (1969).

178) Haustein, U-F.: Tubuläre Strukturen in kranken und scheinbar gesunden Nieren bei chronischem und viszeralem Lupus erythematodes. Eine elektronenmikroskopische Studie. Dermatologica 147, 225 (1973).

179) Grausz H., L.E. Earley, B.G. Stephens, J.C. Lee, J. Hopper: Diagnostic Import of Virus-Like Particles in the Glomerular Endothelium of Patients with Systemic Lupus Erythematodes. New Engl. J. Med. 283, 506 (1970).

180) Klippel, J.H. and J.L. Decker: Epstein-Barr Virus Antibody and Lymphocyte Tubuloreticular Structures in Systemic Lupus Erythematodes. Lancet 2, 1057 (1973).

181) Grimley, P.M., J.L. Decker, H.J. Michelitch and M.M. Frantz: Abnormal Structures in Circulating Lymphocytes from Patients with Systemic Lupus Erythematodes and Related Diseases. Arthritis Rheum. 16, 313 (1973).

182) Klippel, J.H., P.M. Grimley, J.L. Decker and H.J. Michelitch: Lymphocyte Tubuloreticular Structures-Disease Activity Correlation and Sequential Studies in Systemic Lupus Erythematodes. Arthritis Rheum. 17, 322 (1974).

183) Györkey, F. und J.G. Sinkovics: Microtubules of Systemic Lupus Erythematodes. Lancet 1, 131 (1971).

184) Pincus, T., N.R. Blacklow, P.M. Grimley, J.A. Bellanti: Glomerular Microtubules of Systemic Lupus Erythematodes. Lancet 2, 1058 (1970).

185) Laitinen, O., T. Vesikari, and A. Vaheri: Virus Antibody Levels in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematodes. Acta med. scand. 192, 37 (1972).

186) Hollinger, F.B., J.T. Sharp, M.D. Lidsky and W.E. Rawls: Antibodies to Viral Antigens in Systemic Lupus Erythematodes. Arthritis Rheum. 14, 1 (1971).

187) Tisher, C.C., H.B. Kelso et al: Intraendothelial Inclusions in Kidneys of Patients with Systemic Lupus Erythematodes. Ann. Int. Med. 75, 537 (1971).

188) Mellors, R.C.: Murine Leukemialike Virus and the Immunopathological Disorders of New Zealand Black Mice. J. Infect. Dis. 120, 480 (1969).

189) Mellors, R.C. and C.Y. Huang: Immunopathology of New Zealand Black Mice. J. exp. Med. 126, 53 (1967).

190) Arnett, F.C., W.B. Bias and L.E. Shulman: Studies in Familial Systemic Lupus Erythematodes. Arthritis Rheum. 15, 102 (1972).

191) Haserick, J.R.: Evaluation of Three Diagnostic Procedures for Systemic Lupus Erythematodes. Ann. Intern. Med. 44, 497 (1956).

192) Spector, D.A., L.M. Jampol and J.P. Hayslett: Report of the Familial Occurrence of Systemic Lupus Erythematodes in Male Siblings. Arthritis Rheum. 16, 221 (1973).

193) Brunjes, S., K. Zike and R. Julian: Familial Systemic Lupus Erythematodes. A Review of the Literature, with a Report of Ten Additional Cases in Four Families. Am. J. Med. 30, 529 (1961).

194) Siegel, M., S.L. Lee, D. Widelock et al: A Comparative Family Study of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematodes. New. Engl. J. Med. 273, 893 (1965).

195) Beck, J.S., C.L. Oakley, N.R. Rowell: Transplacental Passage of Antinuclear Antibody. Arch. Dermatol. 93, 656 (1966).

196) Alexander, W.R.M., J.M. Bremner, J.J. Duthie: Incidence of the Anti-Nuclear Factor in Human Sera. Ann. rheum. Dis. 19, 338 (1960).

197) Marmont, A.M.: The Transfusion of Active Lupus Erythematodes-Plasma into Non Lupus Recipients with a Note on the Lupus Erythematodes-Like Cell. Ann. New Yorck Acad. Sci. 124, 838 (1965).

198) Seip, M.: Systemic Lupus Erythematodes in Pregnancy with Haemolytic Anaemia, Leucopenia and Thrombocytopenia in the Mother and Her Newborn Infant. Arch. Dis. Child. 35, 364 (1960).

199) Shearn, M.A., W.H. Tu, B.G. Stephens and J.C. Lee: Virus-Like Structures in Sjögren's Syndrome. Lancet 1, 568 (1970).

200) Anderson, L.G., N.A. Cummings et al: Salivary Gland Immunoglobulin and Rheumatoid Factor Synthesis in Sjögren's Syndrome.
Am. J. Med. 53, 456 (1972).

201) Vorlaender, K.O.: Chronischer Gelenkrheumatismus und Kollagenosen.
Internist 11, 6 (1970).

202) Milgrom, F., H.W. Intorp and E. Witebsky: Studies on Antigenic Structure of Bovine Aortic Intima.
J. Immunol. 99, 164 (1967).

203) Combes, B., P. Stastny et al: Glomerulonephritis with Deposition of Australia Antigen-Antibody-Complexes in Glomerular Basement Membrane.
Lancet 2, 234 (1971).

204) Gocke, D.J., K. Hsu et al: Association Between Polyarteritis and Australia Antigen.
Lancet 2, 1149 (1970).

205) Almeida, J.D. und A.P. Waterson: Das Australia-Antigen und seine Beziehungen zur Hepatitis.
Internist 11, 73 (1970).

206) Sodomann, C.-P.: Panarteriitis nodosa und Australia-Antigen.
Internist 12, 300 (1971).

207) Prince, A.M. and C. Trepo: Role of Immune Complexes Involving Serum-Hepatitis Antigen in Pathogenesis of Chronic Active Hepatitis and Polyarteritis Nodosa.
Lancet 1, 1309 (1971).

208) Dölle, W.: Antigen wirksame Substanzen im Serum von Patienten mit akuter infektiöser und Serum-Hepatitis und mit chronischer Hepatitis.
Internist 12, 27 (1971).

209) Gerber, M.A., A. Brodin, D. Steinberg, S. Vernace, C.-P. Yang and F. Paronetto: Periarteritis Nodosa, Australia Antigen and Lymphatic Leucemia.
N. Engl. J. Med. 286, 14 (1972).

210) Baum, J., P. Stastny and M. Ziff: Effects of the Rheumatoid Factor and Antigen-Antibody-Complexes on Vessels of the Rat Mesentery.
J. Immunol. 93, 985 (1964).

211) Citron, B.P., M. Halpern et al: Necrotizing Angiitis Associated with Drug Abuse.
N. Engl. J. Med. 283, 1003 (1970).

212) Domula, E. und O. Petter: Ein Beitrag zur Panarteriitis nodosa nach Diphtherie-Tetanus-Impfung und Einwirkung glutenhaltiger Nutritivfaktoren.
Z. Haut-Geschl. Kr. 45, 655 (1969).

213) Krous, H.F., C.R. Clausen, C.G. Ray: Elevated Immunoglobulin E in Infantile Polyarteritis Nodosa.
J. Pediatr. 84, 841 (1974).

214) Petter, O.: Zur Problematik der Periarteriitis nodosa.
Zschr. Haut-Geschl. Kr. 43, 621 (1968).

215) Yust, I., J. Schwartz and F. Dreyfuss: A Cytotoxic Serum Factor in Polyarteritis Nodosa and Related Conditions.
Am. J. Med. 48, 472 (1970).

216) Norton, W.L. and J.M. Nardo: Vascular Disease in Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma).
Ann. Int. Med. 73, 317 (1970).

217) Büchmann, C., H. Zöller, W. Gutmann: Renale und pulmonale Gefäßveränderungen bei progressiver Sklerodermie.
Med. Welt 25, 174 (1974).

218) Schumacher, H.R.: Joint Involvement in Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma). A Light and Electron Microscopic Study of Synovial Membrane and Fluid.
Am. J. Clin. Pathol. 60, 593 (1973).

219) Siegel, R.C.: Angiogenesis in Progressive Systemic Sclerosis.
N. Engl. J. Med. 286, 217 (1972).

220) Bartholomew, B.A.: Antinuclear Antibody Tests as a Clinically Selected Screening Procedure.
Am. J. Clin. Pathol. 61, 495 (1974).

221) Jablonska, S. und T. Chorzelski: Immunologische Untersuchungen bei Sklerodermie.
Allerg. Immunol. 18, 187 (1972).

222) Remy, W. und H. Bockendahl: Immunologische Befunde bei Dermatomyositis.
Allerg. Immunol. 18, 183 (1972).

223) Hashimoto, K., L. Robison, E. Velayos and K. Niizuma: Dermatomyositis. Electron Microscopic, Immunologic and Tissue Culture Studies of Paramyxovirus-Like Inclusions.
Arch. Derm. 103, 120 (1971).

224) Wanger, N.S., K. Hashimoto and A.T. Masi: Paramyxovirus-Like Structures and Tissue-Fixed Immunoglobulins in the Normal Skin of Systemic Lupus Erythematodes Patients.
Arthr. Rheum. 14, 421 (1971).

225) Weidner, F. und O.P. Hornstein: Dermatomyositis.
Fortschr. Med. 90, 11 (1972).

226) Curtis, A.C., J.H. Heckaman and A.H. Wheeler: Study of the Autoimmune Reaction in Dermatomyositis.
J. Am. med. Ass. 178, 571 (1961).

227) Grace, J.T., T.L. Dao: Dermatomyositis in Cancer: A Possible Etiological Mechanism.
Cancer (Philad.) 12, 648 (1959).

228) Currie, S., M. Saunders, M. Knowles and A.E. Brown: Immunological Aspects of Polymyositis.
Q. J. Med. 157, 63 (1971).

229) Johnson, R.L., C.W. Fink and M. Ziff: Lymphotoxin Formation by Lymphocytes and Muscle in Polymyositis.
J. Clin. Invest. 51, 2435 (1972).

230) Király, K. A. Horváth, J. Daróczy und E. Nagy: Immunologische Aspekte bei Dermatomyositis.
Allerg. Immunol. 18, 141 (1972).

231) Nishikai, M. and M. Homma: Anti-Myoglobin Antibody in Polymyositis.
Lancet 2, 1205 (1972).

232) Lurati, M. und H.G. Mertens: Immunsuppressive Behandlung einer bösartig verlaufenden Dermatomyositis mit Zytostatika und Thymektomie. Dtsch. med. Wschr. 99, 697 (1974).

233) Weston, W.L. and E.G. Thorne: Profound T– Lymphopenia in Dermatomyositis with Cancer. New Engl. J. Med. 291, 208 (1974).

234) Debreczeni, M. und E. Ladányi: Die Bestimmung der Kreatin-Phosphokinase bei Sklerodermie und Dermatomyositis-Kranken. Hautarzt 21, 81 (1970).

235) Schnyder, U.W. und R. Schröter: Dermatomyositis. In: Klinik der rheumatischen Erkrankungen. Hrsg. von R. Schoen, A. Boeni und K. Miehlke. Springer, Berlin, Heidelberg, New Yorck. (1970). S. 299

236) Vorlaender, K.O.: Fortschritte auf dem Gebiet der rheumatischen Erkrankungen und der degenerativen Gelenkerkrankungen. 19. Ärztl. Fortbildungskurs in Bad Kissingen vom 24.-25. 4. (1971). (Leitung Kühn, H.A. Hrsg. von Brügel, H. Schattauer Verlag. Stuttgart.

237) Fries, J.F., G.C. Sharp, H.O. Mc Devitt and H.R. Holman: Cyclophosphamide Therapy in Systemic Lupus Erythematodes and Polymyositis. Arthritis Rheum. 16, 154 (1973).

238) Kampf, D. und R. Baethke: Zur Therapie der Lupus-Nephritis mit Corticosteroiden und Immunsuppressiva. Dtsch. med. Wschr. 99, 1420 (1974).

239) Vorlaender, K.O.: Immunosuppressive Therapie bei primär-chronischer Polyarthritis. Therapiewoche 36, 1328 (1967).

240) Hahn, B.H., M.K. Bagby, T.R. Hamilton and C.K. Osterland: Comparison of Therapeutic and Immunosuppressive Effects of Azathioprine, Prednisolone and Combined Therapy in New Zealand (NZP/NZW) Mice. Arthritis Rheum. 16, 163 (1973).

241) Report to the Medical Research Council by the Collagen Diseases and Hypersensitivity Panel: Treatment of Systemic Lupus Erythematodes with Steroids. Br. Med. J. 2, 915 (1961).

242) Vorlaender, K.O.: Allergosen des kardiovaskulären Systems. Dtsch. Med. J. 21, 1209 (1970).

243) Kemper, I.W., A.H. Baggenstoss, C.H. Slocumb: The Relationship of Therapie with Cortison to the Incidence of Vascular Lesions in Rheumatoid Arthritis. Ann. intern. Med. 46, 831 (1957).

244) Klemm, D.: Kollagenkrankheiten. Med. Klin. 64, 1065 (1969).

245) Vorlaender, K.O.: Cortisontherapie bei Autoimmunkrankheiten. Internist (Berlin) 8, 94 (1967).

246) Ruiz-Torres, A.: Hormonelle Beeinflussung des Kollagen-Stoffwechsels: Wirkung von Prednisolon und Methylandrostenolon bei der gesunden Ratte. Z. Rheumaforschung 29, 269 (1970).

247) Boeni,A. K. Pavelka und M. Kludas: Behandlung der progressiven Sklerodermie mit D-Penicillamin (Metalcaptase). Münch. Med. Wschr. 111, 1580 (1969).

248) Daróczy, J. und S. Gyöngyvér: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von D-Penicillamin bei Sklerodermie. Münch. med. Wschr. 115, 1363 (1973).

249) Herbert, C.M., K.A. Lindberg,, M.I.V. Jayson, A.J. Bailey: Biosynthesis and Maturation of Skin Collagen in Skleroderma, and Effect of D-Penicillamine. Lancet 1, 187 (1974).

250) Ruiz-Torres, A.: Wirkung der chronischen Penicillaminverabfolgung auf das Kollagen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74, 597 (1968).

251) Ruiz-Torres, A. und I. Kürten: Zur Frage der Penicillaminwirkung auf die Hydroxylierung des Prolins und Lysins. Klin. Wschr. 51, 90 (1973).

252) Ruiz-Torres, A.: Zur Frage der Penicillaminwirkung auf die Kollagensynthese.
Arzneim.-Forsch. 24, 43 (1974).

253) Kerl, H., G. Klein und M. Sandhofer: Zur Therapie sogenannter Kollagen- und Autoimmunkrankheiten.
Wiener klin. Wschr. 85, 769 (1973).

254) Rau, R., L. Pandurovic und A. Boeni: Gestagenbehandlung der Sklerodermie.
Dtsch. med. Wschr. 97, 1283 (1972).

B) Literaturangaben in alphabetischer Reihenfolge:

37) Albertini, A.v. u.a. Dtsch.med.Wschr. 86, 1421 (1961).
196) Alexander, W.R. u.a. Ann.rheum.Dis. 19, 338 (1960).
205) Almeida, J.D. u.a. Internist 11, 73 (1970).
11) Altmeyer, P. Fortschr.Med. 90, 1262 (1972).
200) Anderson, L.G. u.a. Am.J.Med. 53, 456 (1972).
131) Andres, G.A. u.a. J.Clin.Invest. 49, 2106 (1970).
132) Andres, G.A. u.a. J.Clin.Invest. 49, 2106 (1970).
190) Arnett, F.C. u.a. Arthritis Rheum. 15, 102 (1972).
143) Atkins, C.J. u.a. Arthritis Rheum. 14, 148 (1971).
144) Atkins, C.J. u.a. Ann.Int.Med. 76, 65 (1972).
73) Baker, H. Brit.Med.J. 2, 322 (1973).
12) Baldwin, D.S. u.a. Ann.Int.Med. 73, 929 (1970).
173) Barnett, E.V. u.a. Arthritis Rheum. 14, 149 (1971).
220) Bartholomew, B.A. Am.J.Clin.Pathol. 61, 495 (1974).
210) Baum, J. u.a. J.Immunol. 93, 985 (1964).
195) Beck, J.S. u.a. Arch.Dermatol. 93, 656 (1966).
98) Beickert, A. Z.ges.inn.Med. 21, 67 (1966).
107) Beickert, A. Dtsch.Ges.-wesen 27, 2170 (1972).
49) Berg, P.A. u.a. Verh.Dtsch.Ges.Inn. Med. 79, 650 (1973).
39) Berlinhoff, W. u.a. Der Hautarzt 15, 71 (1964).
141) Bielschowsky, M. u.a. Univ.Otago.Med.School 37, 9 (1959).
64) Bitter, Th. In: Klinik der rheum. Erkrankungen. R.Schoen u.a. Springer; Berlin, Heidelb. (1970). S.317.
16) Bock, H.E. In: Angiologie. E.Hegerer, G.Rau u.a. Thieme; Stuttgart (1974). S.530.
247) Boeni, A. u.a. Münch.Med.Wschr. 111, 1580 (1969).
66) Braun, H.J. Med.Klin. 67, 1267 (1972).
193) Brunjes, S. u.a. Am.J.Med. 30, 529 (1961).
162) Brunner, C.M. u.a. Am.J.Med. 55, 249 (1973).
217) Büchmann, C. u.a. Med.Welt 25, 174 (1974).
104) Burnet, F.M. u.a. Nature (London) 194, 146 (1962).
150) Burnham, T.K. u.a. J.Invest.Dermat. 41, 451 (1963).

20) Bußmann, J.F. u.a. Fortschr.Med. 92, 512 (1974).

10) Bywaters, E.G. In: Klinik der rheum. Erkrankungen. R.Schoen, u.a. Springer; Berlin,Heidelb. (1970).S.181.

27) Cannon, P.J. u.a. Medicine 53, 1 (1974).

18) Cass, R.M. u.a. Ann.Intern.Med. 69, 749 (1968).

13) Cheatum, D.E. u.a. Arthritis Rheum. 16, 670 (1973).

125) Christian, C.L. u.a. J.Clin.Invest. 42, 823 (1963).

211) Citron, B.P. u.a. N.Engl.J.Med. 283, 1003 (1970).

123) Clément, F. Schweiz.med.Wschr. 103, 1369 (1973).

129) Cochrane, C.G. u.a. J.exp.Med. 127, 137 (1968).

8) Cohen, A.S. u.a. Bull.Rheum.Dis. 21, 643 (1971).

68) Cohen, A.S. u.a. Adv.Intern.Med. 19, 41 (1974).

203) Combes, B. u.a. Lancet 2, 234 (1971).

152) Cormane, R.H. Lancet 1, 534 (1964).

120) Cronberg, S. u.a. Scand.J.Haemat. 10, 309 (1973).

228) Currie, S. u.a. Q.J.Med. 157, 63 (1971).

226) Curtis, A.C. u.a. J.Am.med.Ass. 178, 571 (1961).

248) Daróczy, J. u.a. Münch.med.Wschr. 115, 1363 (1973).

121) Das, S.K. u.a. Am.J.Med.Sci. 265, 275 (1973).

110) Davis, Jr. G.L. u.a. Arthritis Rheum. 16, 52 (1973).

83) Daweke, H. Therapiewoche Heft 1, 20 (1968).

234) Debreczeni,M. u.a. Hautarzt 21, 81 (1970).

85) Deutsch, D.L. u.a. US.Armed Forc.Med.J. 8, 1514 (1957). Ref:Zbl.Haut-Geschl. Krh. 100, 118 (1958).

28) Di Marino, A.J. u.a. N.Engl.J.Med. 289, 1220 (1973).

136) Dixon, F.J. Am.J.Med. 44, 493 (1968).

208) Dölle, W. Internist 12, 27 (1971).

212) Domula, E. u.a. Z.Haut-Geschl.Krh. 45, 655 (1969).

14) Engleman, E.P. u.a. Ann.intern.Med. 66, 199 (1967).

31) Fehr, K. In: Klinik der rheum. Erkrankungen. R.Schoen, u.a. Springer; Berlin,Heidelb. (1970).S.219.

26) Fischer, E. Fortschr.Geb. Roentgen.Nuklearmed. 119, 372 (1973).

1) Frey, J. u.a. Science 150, 751 (1965).

237) Fries, J.F. u.a. Arthritis Rheum. 16, 154 (1973).

50) Galbraith, R.M. u.a. N.Engl.J.Med. 290, 63 (1974).

209) Gerber, M.A. u.a. N.Engl.Med. 286, 14 (1972).
86) Gerhardt, W. u.a. Dtsch.Ges.-Wesen 23, 2264 (1968).
204) Gocke, D.J. u.a. Lancet 2, 1149 (1970).
227) Grace, J.T. u.a. Cancer (Philad.) 12, 648 (1959).
179) Grausz, H. u.a. New Engl.J.Med. 283, 506 (1970).
181) Grimley, P.M. u.a. Arthritis Rheum. 16, 313 (1973).
177) Györkey, F. u.a. New Engl.J.Med. 280, 333 (1969).
183) Györkey, F. u.a. Lancet 1, 131 (1971).
148) Hadler, N.M. u.a. Arthritis Rheum. 16, 507 (1973).
84) Hagen, H. u.a. Med.Welt 24, 1375 (1962).
40) Hahn, B.H. u.a. Ann.Int.Med. 76, 365 (1972).
163) Hahn, B.H. u.a. Am.J.Med.Sci. 266, 193 (1973).
164) Hahn, B.H. u.a. Am.J.Med. 55, 25 (1973).
240) Hahn, B.H. u.a. Arthritis Rheum. 16, 163 (1973).
124) Hanauer, L.B. u.a. J.Clin.Invest. 46, 400 (1967).
146) Harbeck, R.J. u.a. Arthritis Rheum. 16, 552 (1973).
191) Haserick, J.R. Ann.Intern.Med. 44, 497 (1956).
223) Hashimoto, K. u.a. Arch.Derm. 103, 120 (1971).
178) Haustein, U.-F. Dermatologica 147, 225 (1973).
72) Hegglin, R. In: Differentialdiagnose inn.Krankh. Thieme; Stuttgart (1969).S.736/ 752.
47) Hegglin, R. In: Differentialdiagnose inn.Krankh. Thieme; Stuttgart (1969). S. 673.
57) Hegglin, R. In: Differentialdiagnose inn.Krankh. Thieme; Stuttgart (1969). S. 719.
80) Heinzel, W. u.a. Diabetologia 7, 204 (1971).
142) Helyer, B.J. u.a. Nature 197, 197 (1963).
118) Henderson, M. u.a. Am.J.Clin.Pathol. 61, 66 (1974).
249) Herbert, C.M. u.a. Lancet 1, 187 (1974).
48) Holborow, E.J. u.a. Brit.Med.J. 1, 656 (1963).
186) Hollinger, F.B. u.a. Arthritis Rheum. 14, 1 (1971).
117) Holman, H. u.a. J.Clin.Invest. 38, 2059 (1959).
29) Horowitz, A.L. u.a. Nucl.Med. 119, 332 (1973).
165) Horwitz, D.A. Arthritis Rheum. 15, 353 (1972).
109) Hughes, G.R. u.a. Arthritis Rheum. 14, 259 (1971).
78) Humphrey, J.H. u.a. In: Kurzes Lehrb. d. Immunologie. E.Macher; Thieme; Stuttgart (1971). S. 283 und S. 302.

169) Humphrey, J.H. u.a. In: Lehrbuch der Immunologie. Thieme; Stuttgart (1971). S. 411

149) Hunder, G.G. u.a. Ann.Int.Med. 76, 357 (1972).

111) Husain, M. u.a. Am.J.Clin.Pathol. 61, 59 (1974).

55) Husby, G. u.a. Scand.J.Gastroenterol.8 621 (1973).

221) Jablonska, S. u.a. Allerg.Immunol. 18, 187 (1972).

229) Johnson, R.L. u.a. J.Clin.Invest. 51, 2435 (1972).

74) Kaeser, H. W. Siegenthaler. In: Klinische Pathophysiologie. Thieme; Stuttgart (1970). S. 891

238) Kampf, D. u.a. Dtsch.med.Wschr. 99, 1420 (1974).

137) Kanyerezi, B.R. u.a. Arthritis Rheum. 14, 267 (1971).

176) Kawano, K. u.a. N.Engl.J.Med. 281, 1228 (1974).

145) Keeffe, E.B. u.a. Ann.Intern.Med. 80, 58 (1974).

243) Kemper, I.W. u.a. Ann.Intern.Med. 46, 831 (1957).

175) Kerl, H. u.a. Hautarzt 24, 95 (1973).

253) Kerl, H. u.a. Wiener klin.Wschr. 85, 769 (1973).

58) Kindler, U. Dtsch.med.Wschr. 97, 646 (1972).

230) Király, K. u.a. Allerg.Immunol. 18, 141 (1972).

244) Klemm, D. Med.Klin. 64, 1065 (1969).

32) Klemperer, P. u.a. J.Am.Med.Ass. 119, 331 (1942).

33) Klemperer, P. Bull.N.Y.Acad.Med. 23, 581 (1947).

34) Klemperer, P. Am.J.Pathol. 26, 505 (1950).

35) Klemperer, P. Circulation 25, 869 (1962).

180) Klippel, J.H. u.a. Lancet 2, 1057 (1973).

182) Klippel, J.H. u.a. Arthritis Rheum. 17, 322 (1974).

15) Klug, H. u.a. Derm.Mschr. 159, 577 (1973).

90) Knowles,Jr.H.C. u.a. Arch.Intern.Med. 92, 789 (1953).

102) Koffler, D. Ann.Rev.Med. 25, 149 (1974).

114) Koffler, D. u.a. J.exp.Med. 134, 294 (1971).

122) Koffler, D. u.a. J.Clin.Med. 52, 198 (1973).

130) Koffler, D. u.a. J.exp.Med. 126, 607 (1967).

5) Korting, G.W. Dtsch.med.Wschr. 92, 281 (1967).

30) Korting, G.W. Med.Welt 19, 1053 (1963).

2) Kriegel, W. u.a. Klin.Wschr. 48, 368 (1970).

133) Krishnan, C. u.a. J.Clin.Invest. 46, 569 (1967).

213) Krous, H.F. u.a. J.Pediatr. 84, 841 (1974).

69) Kuhlmann, H. u.a. Z.Rheumaforschung 23, 341 (1964).

161) Lachmann, P.J. u.a. J.exp.Med. 115, 63 (1962).
185) Laitinen, O. u.a. Acta Med.Scand. 192, 37 (1972).
151) Landry, M. u.a. Lancet 1, 821 (1972).
41) Lee, S.L. u.a. Arch.Intern.Med. 117, 620 (1966).
36) Letterer, E. Kongreß f.inn.Med.LXVIII,363 (1963).
67) Letterer, E. Dtsch.med.Wschr. 88, 2527 (1963).
139) Levine, L. u.a. Science(Washingt.) 153, 1666 (1966).
113) Levo, Y. u.a. Dermatologica 147, 316 (1973).
134) Lewis, E.J. u.a. J.Clin.Invest. 49, 1103 (1970).
172) Lies, R.B. u.a. Arthritis Rheum. 16, 369 (1973).
42) Lindquist, T. Acta Med.Scand. 158, 131 (1957).
96) Lövgren, O. In: Klinik der rheum.Erkrankungen.
R.Schoen u.a. Springer; Berlin,Heidelb.(1970). S. 280
232) Lurati, M. u.a. Dtsch.med.Wschr. 99, 697 (1974).
108) Maas, D. Med.Klin. 64, 1302 (1969).
51) Mackay, I.R. u.a. Lancet 2, 793 (1972).
52) Mackay, I.R. In: The Liver and Its Diseases.
F.Schaffner u.a. Thieme; Stuttgart (1974). S. 191
59) Märki, H.H. u.a. Klin.Wschr. 43, 85 (1965).
197) Marmont, A.M. Ann.N.Y.Acad.Sci. 124, 838 (1965).
17) Martin, E. u.a. In: Klinik der rheum. Erkrankungen.
R.Schoen u.a. Springer; Berlin,Heidelb.(1970). S. 209
91) Martini, G.A. u.a. Dtsch.med.Wschr. 97, 642 (1972).
89) Mc Combs, R.P. JAMA. 194, 1059 (1965).
135) Mc Coy, R.C. Am.J.Path. 68, 469 (1972).
128) Mc Lean, R.H. u.a. J.Clin.Invest. 52, 634 (1973).
188) Mellors, R.C. J.Infect.Dis. 120, 480 (1969).
189) Mellors, R.C. u.a. J.exp.Med. 126, 53 (1967).
166) Messner, R.P. u.a. J.Clin.Invest. 52, 3046 (1973).
95) Meyer z.Büschenfelde, K.H. u.a. Klin.Wschr.43, 892 (1965).
97) Meyer z. Büschenfelde,K.H. u.a. Med.Klin. 64, 1297 (1969).
87) Meyler, L. u.a. Excerpta Med.Found.Vol.VI (1968).
In: Side Effects of Drugs.
38) Miescher, P.A. u.a. In: Immunpath. in Klinik u. Forschg.
Thieme; Stuttgart (1961). S. 528
202) Milgrom, F. u.a. J.Immunolog. 99, 164 (1967).
21) Mowrey, F.H. u.a. Ann.Intern.Med. 40, 1145 (1954).

75) Müller, E. Münch.med.Wschr. 117, 17 (1975).
138) Natali, P.G. u.a. J.Clin.Invest. 51, 345 (1972).
153) Nebe, H. u.a. Derm.Mschr. 159, 594 (1973).
231) Nishikai, M. u.a. Lancet 2, 1205 (1972).
7) Norton, W.L. Lab.Invest. 22, 301 (1970).
216) Norton, W.L. Ann.Int.Med. 73, 317 (1970).
99) Parker, M.D. J.Lab.Clin.Med. 82, 769 (1973).
159) Paronetto, F. u.a. J.Clin.Invest. 44, 1657 (1965).
160) Paronetto, F. u.a. Am.J.Med. 36, 948 (1964).
167) Paty, J.G. u.a. Arthritis Rheum. 17, 324 (1974).
77) Peterkin, G.A. u.a. Practitioner. 202, 117 (1969).
214) Petter, O. Zschr.Haut-Geschl.
-Krankheiten 43, 621 (1968).
147) Petz, L.D. u.a. Medicine 50, 259 (1971).
184) Pincus, T. u.a. Lancet 2, 1058 (1970).
207) Prince, A.M. u.a. Lancet 1, 1309 (1971).
81) Raab, W. u.a. In: Diagnose von Arzmittelallergien.
Urban u.Schwarzenberg. München,Berlin.(1968).S.10/22/45
60) Rädl, J. u.a. Schweiz.Med.Wschr. 94, 961 (1964).
254) Rau, R. u.a. Dtsch.med.Wschr. 97, 1283 (1972).
222) Remy, W. u.a. Allerg.Immunol. 18, 183 (1972).
241) Report to the Medical Research Council by the Collagen Diseases and Hypersensitivity Panel.
Br.Med.J. 2, 915 (1961).
61) Riva, G. Helvetica Medica Ac.4/5, 285 (1964).
116) Rochmis, P.G. u.a. Arthritis Rheum. 17, 324 (1974).
154) Rothfield, N. u.a. N.Engl.J.Med. 287, 681 (1972).
76) Ruiter, M. u.a. Hautarzt 14, 6 (1963).
246) Ruiz-Torres, A. Z.Rheumaforschung 29, 269 (1970).
250) Ruiz-Torres, A. Verh.Dtsch.Ges.Inn. 74, 597 (1968).
Medizin 74, 597 (1968).
251) Ruiz-Torres, A. Klin.Wschr. 51, 90 (1973).
252) Ruiz-Torres, A. Arzneim.-Forsch. 24, 43 (1974).
43) Ruppli, H. u.a. Schweiz.med.Wschr. 87, 1555 (1957).
23) Scheiffarth, E. In: Lehrb. der klinischen Allergie.
K.Hansen u.a. Thieme; Stuttgart (1967). S. 288
62) Schmidt, F.W. u.a. Klin.Wschr. 35, 1139 (1957).

25) Schnyder, U.W. u.a. In: Klinik der rheum. Erkrankungen. R.Schoen u.a. Springer; Berlin,Heidelb. (1970).S.290

235) Schnyder, U.W. u.a. In: Klinik der rheum. Erkrankungen. R.Schoen u.a. Springer; Berlin,Heidelb. (1970).S.299

56) Schobel, B. u.a. Dtsch.Arch.klin.Med.207, 83 (1961).

44) Schütz, E. u.a. Med.Klin. 60, 537 (1965).

218) Schumacher,H.R. Am.J.Clin.Pathol. 60, 593 (1973).

119) Schur, P.H. u.a. Arthritis Rheum. 14, 342 (1971).

198) Seip, M. Arch.Dis.Child. 35, 364 (1960).

100) Sharp, G.C. u.a. Am.J.Med. 52, 148 (1972).

112) Sharp, G.C. u.a. J.Clin.Invest. 50, 350 (1971).

199) Shearn, M.A. u.a. Lancet 1, 568 (1970).

194) Siegel, M. u.a. New Engl.J.Med. 273, 893 (1965).

219) Siegel, R.C. New Engl.J.Med. 286, 217 (1972).

206) Sodomann, C.-P. Internist (Berlin) 12, 300 (1971).

46) Soloway, R.D. u.a. Gastroenterology 63, 458 (1972).

88) Spech, H.J. Med.Klin. 68, 705 (1973).

192) Spector, D.A. u.a. Arthritis Rheum. 16, 221 (1973).

127) Steffen, C. Klin.Wschr. 47, 574 (1969).

53) Steffen, C. In: Allgemeine und experimentelle Immunolog. und Immunpathologie. Thieme; Stuttgart (1968). S. 507

101) Szodoray, L. Dtsch.Ges.klin.Med. 30, 847 (1965).

126) Tan, E.M. u.a. J.Clin.Invest. 45, 1732 (1966).

140) Tan, E.M. Science 161, 1353 (1968).

6) Taubner, A. Münch.med.Wschr. 106, 114 (1964).

93) Taubner, A. u.a. Med.Welt. 45, 2545 (1965).

45) Thoenes, W. u.a. Verh.Dtsch.Ges. Pathol. 56, 346 (1972).

187) Tischer, C.C. u.a. Ann.Intern.Med. 75, 537 (1971).

94) Toth, A. u.a. Arch.Path. 92, 31 (1971).

92) Trepo, C. u.a. Digestion 5, 100 (1972).

9) Trimble, R.B. u.a. Arthritis Rheum. 17, 184 (1974).

155) Tuffanelli,D.L. u.a. Arch.Derm. 99, 652 (1969).

79) Vaughan, J.H. u.a. In: Allergology. Excerpta Medica Amsterdamm. Am.Elsevier Publishing.N.Y.(1974).S.261

54) Vorlaender,K.O. Dtsch.Med.J. 20, 530 (1969).

63) Vorlaender, K.O. u.a. Klin.Wschr. 49, 666 (1971).
70) Vorlaender, K.O. Münch.med.Wschr. 101, 150 (1959).
71) Vorlaender, K.O. u.a. Münch.med.Wschr. 107, 21 (1965).
103) Vorlaender, K.O. Verh.Dtsch Ges. Inn.Medizin 68, 479 (1962).
105) Vorlaender, K.O. u.a. Verh.Dtsch.Ges. Inn.Medizin 74, 724 (1968).
106) Vorlaender, K.O. u.a. Dtsch.med.Wschr. 92, 1111 (1967).
158) Vorlaender, K.O. Allergie Asthma 9, 301 (1963).
168) Vorlaender, K.O. Wien.med.Wschr. 122, 61 (1972).
201) Vorlaender, K.O. Internist 11, 6 (1970).
239) Vorlaender, K.O. Therapiewoche 36, 1328 (1967).
242) Vorlaender, K.O. Dtsch.med.J. 21, 1209 (1970).
245) Vorlaender, K.O. Internist 8, 94 (1967).
3) Vorlaender, K.O. In: Lehrbuch der inneren Medizin. R.Gross u.a. Schattauer; Stuttgart (1970). S. 909.
19) Vorlaender, K.O. In: Klinik der rheum. Erkrankungen. R.Schoen u.a. Springer; Berlin,Heidelb. (1970).S.307
65) Vorlaender, K.O. In: Lehrbuch der klin. Allergie. K.Hansen u.a. Thieme; Stuttgart (1967). S. 363
157) Vorlaender, K.O. In: Klinische Pathophysiologie. W.Siegenthaler. Thieme; Stuttgart (1974). S. 474
236) Vorlaender, K.O. 19.Ärztl.Fortbildungskurs Bad Kiss. H.Brügel. Schattauer; Stuttgart (1971).
224) Wanger, N.S. u.a. Arthritis Rheum. 14, 421 (1971).
24) Wegener, F. In: Lehrbuch der speziellen patholog. Anatomie von Kaufm.-Staemmler. Ergänzungsband I. Gruyter; Berlin (1967). S. 279
225) Weidner, F. u.a. Fortschr.Med. 90, 11 (1972).
156) Weigle, W.O. u.a. In: Immunpatholog.in Klin.u.Forschg. P.A.Miescher u.a. Thieme; Stuttgart (1961).S.277
82) Wenig, K.H. u.a. Münch.med.Wschr. 113, 345 (1971).
170) Wernet, P. u.a. Arthritis Rheum. 16, 137 (1973).
233) Weston, W.L. u.a. New Engl.J.Med. 291, 208 (1974).
171) Williams,Jr.R.C. u.a. J.Clin.Invest. 50, 1514 (1971).
174) Williams,Jr.R.C. u.a. Arthritis Rheum. 16, 597 (1973).
115) Winfield, J.B. u.a. Arthritis Rheum. 17, 325 (1974).

215) Yust, I. u.a. Am.J.Med. 48, 472 (1970).
22) Zeek, P.M. Am.J.Clin.Path. 22, 777 (1952).

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. K.-O. Vorlaender sei hiermit für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas und für seine Ratschläge und Anregungen herzlich gedankt.

LEBENSLAUF

Am 28. 9. 1948 wurde ich in Neuruppin geboren. Im Oktober 1953 siedelten meine Eltern mit mir nach West-Berlin um.

Nach der dreizehnjährigen schulischen Ausbildung unterzog ich mich am 14. 2. 1968 an der Menzel - Oberschule in Berlin-Tiergarten erfolgreich dem Abitur. Zum Sommersemester 1968 wurde ich an der Freien Universität Berlin für das Fach Humanmedizin immatrikuliert. Ohne Unterbrechungen und Verzögerungen absolvierte ich an der F. U. Berlin das Medizinstudium. Ein Studienortwechsel wurde nicht vorgenommen.
Am 28. 2. 1974 beendete ich das Studium erfolgreich mit der vollständig bestandenen ärztlichen Prüfung vor dem Ausschuß für die ärztliche Prüfung in Berlin.

Nachdem ich als Medizinalassistent in den Bereichen der Inneren Medizin und der Neurologie tätig war, schließe ich jetzt die Medizinalassistentenzeit mit der Chirurgie ab.
Es entspricht meiner Absicht, mich danach zum Facharzt für Innere Medizin ausbilden zu lassen.

Berlin, den 7. 11. 1975 Hennig Bölke

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198